

EKG-MUUTTUJIEN YHTEYS VERENPAINEESEEN

Topi Korteniemi
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Hemodynamiikan tutkimusryhmä
Elokuu 2017

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Hemodynamiikan tutkimusryhmä

KORTENIEMI TOPI: EKG-MUUTTUIJEN YHTEYS VERENPAINEESEEN

Kirjallinen työ, 37 s.

Ohjaaja: professori Ilkka Pörsti
Toinen tarkastaja: emeritusprofessori Jukka Mustonen

Elokuu 2017

Avainsanat: elektrokardiogrammi, sydän- ja verisuonisairaudet, hypertensio, verenpaine, hemodynamiikka, impedanssikardiografia, pulssiaaltoanalyysi

TAUSTA: Sydän- ja verisuonisairaudet ovat merkittävimpiä ennenaikaisia kuolemia aiheuttavia sairauksia. Hypertensio on yksi niiden tärkeimmistä riskitekijöistä. Elektrokardiogrammi (EKG) on erinomainen tutkimusmenetelmä, mutta sen käyttö rajoittuu pääasiassa sydäninfarktien ja muiden sydänmuutosten diagnostiikkaan.

TAVOITTEET: EKG:n yhteyksistä hemodynamiikkaan on tehty vähän tutkimusta. Tämä tutkimus selvitti EKG:sta saatavien muuttujien yhteyttä verenpaineeseen.

AINEISTO JA MENETELMÄT: Aineistona oli hemodynamiikan mittauksiin osallistuneet henkilöt (N=563), joilla ei ollut verenkiertoelimistöön vaikuttavaa lääkitystä tai pitkäaikaissairauksia. Yhteyksiä selvitettiin monimuuttujamallien avulla sekä EKG-muuttujien tertiilejä vertaamalla.

TULOKSET: R-amplitudilla I-kytkennässä havaittiin yhteys systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen miehillä ja naisilla, mutta ei vakioinnin jälkeen. Seuraavat muutokset säilyivät myös vakioinnin jälkeen: R-amplitudilla V5:ssä havaittiin yhteys miesten systoliseen ja naisten systoliseen sekä diastoliseen verenpaineeseen ($P < 0,05$). Naisilla havaittiin PR-ajan yhteys systoliseen verenpaineeseen, ja leposykkeen yhteys systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen ($P < 0,05$). Miehillä havaittiin T-aallon amplitudilla V6:ssa yhteys systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen ($P < 0,05$).

JOHTOPÄÄTÖKSET: Useilla EKG-muuttujilla on yhteys verenpaineeseen, joka säilyy myös vakioinnin jälkeen. EKG-muuttujien avulla voidaan siis saada lisäinformaatiota potilaalla vallinneesta verenpaineesta. Toisaalta aihe vaatii lisätutkimuksia ennen soveltamista diagnostiikkaan ja kliiniseen työhön.

SISÄLLYS

1.	JOHDANTO	1
1.1	Sydän- ja verisuonisairaudet	1
1.2	Hypertensio	1
1.3	Hypertension aiheuttamat verisuonimuutokset.....	2
1.4	Verenpaineen säätely ja vaihtelu	3
1.5	Hypertensiivinen hemodynaamikka	5
1.6	Elektrokardiogrammi.....	6
1.7	Tutkimuksen perusteet	10
2.	AINEISTO JA MENETELMÄT	11
2.1	Laboratoriomittaukset	11
2.2	Hemodynaamikan mittaukset.....	12
2.3	Impedanssikardiografia.....	12
2.4	Pulssiaaltoanalyysi.....	13
2.5	EKG-mittaukset.....	13
2.6	Tilastolliset analyysit	14
3.	TULOKSET	15
3.1	Muuttujavalinta.....	17
3.2	Monimuuttuja-analyysit.....	18
3.2.1	Miehet	19
3.2.2	Naiset	24
4.	POHDINTA	29
5.	LÄHTEET	34

1. JOHDANTO

1.1 Sydän- ja verisuonisairaudet

Sydän- ja verisuonisairauksilla (SV-sairaudet) tarkoitetaan sepelvaltimotautia, ääreisvaltimotautia, aivoverenkierron häiriötä, sydämen synnynnäisiä rakennevikoja ja tromboembolisia tapahtumia. SV-sairaudet ovat maailmanlaajuisesti merkittävin ennenaikaisia kuolemia aiheuttavista tekijöistä sekä miehillä että naisilla [1–4]. SV-sairauksiin kuoli vuonna 2012 17,3 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti ja luvun ennustetaan nousevan 23,6 miljoonaan vuoteen 2030 mennessä. [4] Toisaalta sydän- ja verisuoniperäiset kuolemat ovat laskussa, jonka syyksi arvioidaan SV-sairauksien parempaa ja ennenaikaisempaa havaitsemista ja hoitoa [3]. SV-sairauksille tärkeimpiä altistavia tekijöitä ovat korkea verenpaine, korkea veren LDL kolesteroli, keskivartalolihavuus, tyypin 2 diabetes, perinnölliset tekijät sekä tupakointi [5–12]. Äidin tupakoinnilla on havaittu myös yhteys jälkeläisten sydän- ja verisuonisairauksiin [6]. Ikä vaikuttaa merkittävästi, joten väestön ikääntyessä SV –sairaudet tulevat yleistymään, varsinkin vakavammat muodot kuten sepelvaltimotautiperäiset sydäninfarktit ja aivoverenkierron häiriöt [10].

1.2 Hypertensio

Hypertension prevalenssi maailmanlaajuisesti käsittää jo lähes puolet yli 25-vuotiaasta väestöstä. On arvioitu, että n. 40%:lla yli 25-vuotiaasta on korkea verenpaine, ja että se aiheuttaisi noin puolet aivoinfarkti- ja sepelvaltimotautikuolemista. [4] On siis olemassa hyvät syyt pureutua tarkasti hypertension ehkäisyyn, diagnostiikkaan ja hoitoon. Hypertension vakavuutta ei ymmärretty vielä 1960-luvulla jolloin esimerkiksi kardiologi Charles Friedberg oli sitä mieltä, että alle 200 mmHg systolista verenpainetta ei ole syytä lääkkeellisesti hoitaa [13].

Jo 1970-luvulla havaittiin korkean verenpaineen yhteys sydämen vajaatoimintaan, sekä aivoissa, munuaisissa ja sydämessä tapahtuviin arterioskleroottisiin verisuonimuutoksiin [8]. Nykyisten laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan verenpaineella on ilman tiettyä raja-arvoa merkittävä yhteys SV-sairauksien insidenssiin ja prevalenssiin [9]. Hypertensio aiheuttaa sydämessä kammioiden, lähinnä vasemman kammion seinämän paksuuntumista [14]. Lisäksi

keski-ikä hypertension on havaittu useissa pitkittäistutkimuksissa olevan riskitekijä vanhuusiän dementialle Vanhemmalla iällä alkava hypertensio voi olla myös dementian riskitekijä, mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia. Hypotensiolla, erityisesti matalalla diastolisella paineella havaittiin myös yhteys dementiaan ja Alzheimerin tautiin. Edellä mainitun johdosta verenpainetta alentavan lääkitykseen yhteyttä dementiaan ja Alzheimerin tautiin on tutkittu, mutta varmoja johtopäätöksiä ei ole voitu tehdä. [15] Erään tutkimuksen mukaan hypertensiolla on myös yhteys avokulmaglaukooman insidenssiin jo lievässä hypertensiossa [16].

Hypertension yhteydestä arterioskleroosiin on tehty paljon tutkimusta. Hypertensio aiheuttaa kaikissa valtimoissa kasvanutta seinämäjännitystä, jolloin kompensatorisesti sekä valtimoiden intima että media kasvavat paksuutta. Nämä muutokset kiihdyttävät arterioskleroottisia muutoksia kaikkialla, myös aortassa. [8, 17, 18] Arterioskleroottiset muutokset varsinkin aortassa haittaavat fysiologista hemodynamiikkaa; aortan seinämän venytykseen varastoitunut energia ei kykene normaaliin tapaan ylläpitämään verenpainetta diastolen aikana, jolloin sepelvaltimoiden perfuusio pienenee. Tämä altistaa iskemialle sydänlihaksessa. Aortan jäykistyminen arterioskleroosin seurauksena altistaa erityiset aivot ja munuaiset korkealle pulssipaineelle ja sen aiheuttamille vaurioille [19].

1.3 Hypertension aiheuttamat verisuonimuutokset

Ateroskleroottisten muutosten kehittyessä munuaisvaltimoihin on seurauksena usein munuaisvaltimoiden ahtautuminen eli stenoosi (RAS). Tämä häiritsee munuaisten toimintaa verenpainetta säätelevänä elimenä, seurauksena reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmän (RAAS) stimuloituminen, mikä puolestaan edelleen kiihdyttää arterioskleroosia [20]. Tilan johtaessa verenpaineen nousuun on kyseessä sekundäärinen hypertensio. Huomioitavaa on, että sekundaarinen hypertensio on huomattavasti harvinaisempaa kuin primääri hypertensio, ja taustalla voi olla myös esim. hyperaldosterismi tai lakritsin aiheuttama pseudohyperaldosterismi. [21, 22] Seerumin kystatiini-C:n korkealla pitoisuudella, joka on yhteydessä vähentyneeseen munuaiskerästen suodoksen määrään (glomerulusfiltraatio, GFR), on havaittu yhteys hypertensioon [23–25]. On myös havaittu, että GFR:llä on käänteinen yhteys korkeaan verenpaineeseen, joka johtuu nimenomaan systeemisen verenkierron virtausvastuksen

kasvamisesta. Mahdollinen syy kohonneeseen verenkierron vastukseen on esimerkiksi heikentynyt endoteelin välittämä vasodilataatio, sillä lievästi alentuneella GFR:llä ei ole havaittu yhteyttä solunulkoisen nesteen tilavuuteen. [26] Munuaisten vajaatoiminta on yhdistetty lisääntyneestä valtimojäykkyydestä kertovaan kohonneeseen pulssiaallon etenemisnopeuteen (PWV) [27]. Onkin tärkeää havaita, että varsinkin hoitoresistentissä hypertensiossa, jossa verenpaine ei laske riittävästi lääkityksestä huolimatta, on havaittu enemmän munuaisten toiminnan häiriöitä verrattuna muun tyyppisiin hypertensioihin [28]. Toisaalta yhteydet SV- ja munuaissairauksien välillä ovat monimutkaiset [20].

Arterioskleroosin aiheuttajista ja patogeneesistä on paljon tutkimusta. Eräässä tutkimuksessa selvitettiin henkisen stressin yhteyttä SV-sairauksiin. Henkistä stressiä arvioitiin mittaamalla amygdalan metabolista aktiivisuutta kuvantamismenetelmillä. Tutkimuksessa havaittiin merkittävä yhteys valtimoiden matala-asteisen tulehduksen ja amygdalan aktiivisuuden välillä. Koska kyseessä oli pitkittäistutkimus, voitiin myös dokumentoida SV-sairauksien ja amygdalan aktiivisuuden välinen yhteys. [29] Tulokset ovat linjassa tuoreen katsauksen kanssa, joka käsittelee stressin ja SV-sairauksien yhteyttä: masennus, paniikkihäiriöt ja henkinen stressi lisäsivät sympaattista tonusta, mikä on yhteydessä hypertensioon ja arterioskleroottisiin muutoksiin valtimoissa [30]. Toisaalta eräs tutkimus havaitsi metabolisen syndrooman (MetS) yhteyden lisääntyneeseen valtimojäykkyyteen, sairauteen usein liittyvästä hypertensiosta riippumatta. Valtimojäykkyyttä arvioitiin mittaamalla PWV:tä impedanssikardiografialla, mikä on todettu luotettavaksi menetelmäksi. [31–33] Huomioitavaa on, että MetS:lla on havaittu yhteys vasemman kammion seinämän paksuuteen myös normotensiivisillä koehenkilöillä [34].

1.4 Verenpaineen säätely ja vaihtelu

Normaalisti verenpainetta säädellään useiden ulkoisten ja sisäisten säätelymekanismien avulla, jotka vaikuttavat sydämen pumppaustehoon, valtimoiden, lähinnä vastusverisuonten tonukseen ja kiertävään verimäärään. Verenpaineen vaihteluun vaikuttavat lyhyellä ja pitkällä aikavälillä useat sisäiset ja ulkoiset tekijät. [14] Verenpaineen vaihtelua tutkittaessa on siis kiinnitettävä huomiota, kuinka pitkän ajan vaihtelua kulloinkin tarkastellaan. Normaalin fysiologisen vaihtelun ylittävä verenpaineen vaihtelu voi kertoa häiriöstä tässä monimutkaisessa säätelyjärjestelmässä. Riippuen

kuinka pitkän ajan vaihtelua tarkastellaan, voidaan mahdollisesti päätellä missä säätelyjärjestelmän osassa häiriö on.

Tarkasteltaessa sydän- ja verisuonitapahtumien (SV-tapahtuma) riskiä sekä SV-sairauksien etenemistä, on korkean verenpaineen ohella hyvä kiinnittää huomiota verenpaineen vaihteluun sekä lyhyellä että pitkällä aikavälillä [35]. Esimerkiksi vastaanotolla mitattujen verenpaineiden lisääntyneellä vaihtelulla, riippumatta keskimääräisestä verenpaineesta, on havaittu yhteys SV-tapahtumiin [36]. Samoin lisääntyneellä verenpaineen vaihtelulla on havaittu yhteys heikentyneeseen munuaistoimintaan, ja kääntäen heikentynyt munuaistoiminta on yhdistetty lisääntyneeseen verenpaineen vaihteluun [37–39]. Toisaalta myös heikentyneen munuaistoiminnan, hypertension, hyperkolesterolemian ja muiden tunnettujen riskitekijöiden lisäksi, on havaittu olevan itsenäinen riskitekijä SV-tapahtumille [40]. Tästä voidaan päätellä, että verenpaineen vaihtelun suuruudella on yhteys SV-tapahtumiin riippumatta siitä, onko vaihtelun syy heikentynyt munuaistoiminta vai joku muu. On myös tutkimustietoa lisääntyneen verenpaineen vaihtelun yhteydestä kokonaiskuolleisuuteen. Suora yhteys havaittiin eräässä tutkimuksessa systolisen, mutta ei diastolisen verenpaineen vaihtelun ja kokonaiskuolleisuuden välillä [41]. Toisaalta on havaittu, että nimenomaan vaihtelun epäsäännöllisellä osuudella olisi suurempi merkitys [42]. Varsinkin tyypin 2 diabeetikoilla verenpaineen vaihtelulla on merkittävä yhteys kokonaiskuolleisuuteen [43]. Lisäksi on havaittu käänteinen yhteys kokonaiskuolleisuuden ja päivä-yö verenpaineiden erotuksen välillä [42].

Hypertension diagnostiikassa on tärkeää huomioida ns. valkotakki-ilmiö. Se tarkoittaa, että lääkärin vastaanotolla mitattu verenpaine on todellista korkeampi verrattuna ambulatorisesti mitattuihin päiväverenpaineisiin tai kotona mitattuihin verenpaineisiin. On arvioitu, että n. 15-30% lääkärin vastaanotolla mitatuista kohonneista verenpaineista johtuu valkotakki-ilmiöstä. Sitä havaitaan hieman keskimääräistä enemmän naisilla ja vanhemmilla ihmisillä sekä tupakoimattomilla. [44]

Mahdollisesti lääkärin vastaanottotilanne assosioituu omaan terveydentilaan ja siihen liittyviin pelkotiiloihin, mikä nostaa sympaattista tonusta ja siten verenpainetta vastaanotolla. Henkilöt joilla valkotakki-ilmiötä esiintyy, ovat myös herkempiä stressireaktioille arkielämässään tai heillä on

sosiaaliin tilanteisiin liittyviä ahdistustiloja. Pelkotilat liittyvät amygdalan aktiivisuuteen, jolla on havaittu yhteys SV-sairauksiin [29]. Mielenkiintoinen huomio on, että verenpaineen on havaittu merkittävästi laskevan ensimmäisestä vastaanotolla käynnistä jopa kuudenteen käyntiin saakka [44]. Vaikka valkotakki-ilmiöstä johtuen tehtäisiin väärä positiivisia hypertensiidiagnooseja, on valkotakki-ilmiöllä havaittu yhteys SV-sairauksien esiintyvyyteen, tosin selvästi lievempänä kuin jatkuvalla hypertensiolla [44–46].

1.5 Hypertensiivinen hemodynamiikka

Hypertension syitä on tutkittu runsaasti. Käytännössä verenpainetta lisää joko kiertävän verivolyymin kasvu, systeemisen verenkierron ääreisvastuksen nousu ja/tai sydämen lisääntynyt pumppausteho. Näitä tekijöitä säätelevät elimistössä useat humoraaliset ja neuraaliset tekijät. [14] Sydämen leposykkeellä on havaittu selkeä yhteys systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen. Korkeamman leposykkeen henkilöillä todettiin korkeampi verenpaine, suurempi valtimojäykkyys ja pienempi sydämen iskutilavuus. Suuremman leposykkeen arvioitiin johtuvan suuremmasta sympaattisesta tonuksesta. [47] Prospektiivisessä tutkimuksessa on havaittu, että hypertensio alkuvaiheessa johtuu pääasiassa sydämen minuuttitulavuuden kasvusta, mutta hypertension pitkittyessä korostuu verenkierron ääreisvastuksen kasvu [48]. Tulosten tulkinnassa on hyvä ottaa huomioon hemodynamiikan tutkimus iän aiheuttamista verisuonimuutoksista, jossa iällä havaittiin yhteys valtimojäykkyyden, muttei verenkierron ääreisvastuksen välillä, kun tarkasteltiin normotensiivisiä henkilöitä [49]. Voidaan päätellä, että ikääntymiseen liittyviin normaaleihin verisuonimuutoksiin kuuluu valtimoiden jäykistymien, mutta ei verenkierron ääreisvastuksen kasvu.

Melko tuoreessa hemodynamiikan tutkimuksessa havaittiin useita eroja ortostaattisessa kokeessa hypertensiivisten ja normotensiivisten henkilöiden välillä. Hypertensiivisillä yksilöillä verenkiertoelimistö reagoi pystyasentoon nousuun enemmän sydämen iskutilavuutta ja verenkierron ääreisvastusta kasvattamalla viitaten merkittävämpään vasokonstriktioon verrattuna normotensiivisiin henkilöihin. Verenpaineen erotus pysty- ja makuuasennon välillä oli kuitenkin lähes sama normo- ja hypertensiivillä. [50]

Sukupuolihormonien yhteyttä verenpaineeseen ja SV-sairauksiin on tarkasteltu kattavassa katsauksessa. Postmenopausaalisten naisten hypertension prevalenssin todettiin olevan yhtä yleistä kuin vastaavan ikäisillä miehillä. [51] Hypertension prevalenssi on havaittu nelinkertaiseksi postmenopausaalisilla naisilla premenopausaaliin verrattuna [52]. Lisäksi on raportoitu useita hemodynamiikan eroja sukupuolten välillä. Tärkeimpiä havaintoja olivat naisten korkeampi leposyke sekä pienempi verenkierron ääreisvastus verrattuna miehiin. On huomioitava, että tulokset koskivat vain premenopausaalisia naisia. [47, 53] On myös tutkittu eroja ortostaattisessa hemodynamiikassa sukupuolten välillä: miehet reagoivat naisiin verrattuna enemmän sydämen sykettä nostamalla, kun taas verenkierron ääreisvastus nousi pystyasennossa vähemmän naisiin verrattuna. Sydämen suorittama pumppaustyö suhteutettuna kehon kokoon (cardiac work index, yks. l/min/m²) väheni pystyasentoon nousussa vähemmän miehillä verrattuna naisiin. Miehillä havaittiin myös keskimäärin suurempi sydämen iskutilavuus suhteutettuna kehon kokoon (stroke index) verrattuna naisiin. [54] Sykevariaatioanalyysiä hyödyntäen voitiin havaita miesten vähäisempi vagaalinen tonus verrattuna naisiin [54, 55]. Nämä erot hemodynamiikassa sukupuolten välillä voivat selittää miesten suurempaa prevalenssia ja kuolleisuutta SV-sairauksiin. Edellä mainitut havainnot herättävät myös ajatuksen naissukupuolihormonien, eli estradiolin ja progesteronin, suojaavasta vaikutuksesta hypertensiota ja muita SV-sairauksia vastaan. Toisaalta on todettu, että yhteydet ovat monimutkaisia eikä varmoja johtopäätöksiä ole voitu tehdä. [51]

1.6 Elektrokardiogrammi

Elektrokardiogrammi (EKG) on vanha, tunnettu, kajoamaton ja ennen kaikkea edullinen tutkimus. Toistaiseksi EKG:ta käytetään lähinnä rytmihäiriöiden, johtoratakatkosten, infarktien ja sydämen vasemman kammion hypertrofian (LVH) diagnostiikassa. EKG:ta käytetään myös ensihoidossa havaitsemaan kriittiset tilat, kuten kammiovärinä.

EKG:ssa mitataan kehon eri kohtiin sydämen sähkökemiallisesta toiminnasta indusoituvaa jännitettä, josta laite piirtää kuvaajan tulosteelle. Itse mittaus on helppo suorittaa ensihoitajan, hoitajan tai lääkärin toimesta. Normaalisti otetaan 12-kytkentäinen EKG, joka koostuu raajakytkennoistä I-II, aVL, aVR ja aVF, sekä rintakytkennöistä V1-V6. Joissain tapauksissa voidaan kytkeä potilaan kylkeen ja selkään kytkennät V7-V9. Myös peilikuvakytkentöjä V3R-V9R voidaan

erityistapauksissa käyttää. [56] Tällaisia tilanteita voivat olla posterioriset tai oikean kammion sydäninfarktit, jotka voidaan em. kytkentöjen avulla havaita herkemmin [57].

Rintakipupotilailla EKG:tä käytetään sydämen iskemian ja infarktin diagnostiikkaan. Infarktit sijaitsevat useimmiten vasemmassa kammiossa. Oikean kammion infarktit ovat harvinaisia. T-inversiot liittyvät usein iskemiaan myokardiumissa, mutta toisaalta täytyy ottaa erotusdiagnoosiin huomioon muut T-inversion syyt kuten kammioden hypertrofia tai keuhkoembolia. Lisäksi myokardiumin iskemia voi olla vain väliaikaista rasituksesta johtuvaa, eikä siihen liity välttämättä sepelvaltimoiden trombia tai muita komplikaatioita. Pitkittynyt iskemia myokardiumissa aiheuttaa vaurioita ja siten repolarisaation häiriöitä, jotka näkyvät EKG:ssa ST-välin laskuina tai nousuina. On huomioitava, että ST-tason lasku voi olla myös kytkennän vastakkaisen puolen resiprokaalinen muoto, eli vastapuolen kytkennässä havaittaisiin ST-tason nousu ja päinvastoin. Diagnostiikassa auttavat edellä mainitut kytkennät V7-V9, joilla voidaan tarkastella sydämen posteriorisen osan toimintaa. ST-tason noususta tai laskusta voi myös päätellä onko iskeeminen vaurio vain endokardiumin puolella (yleisempi), transmuraalinen vai epikardiumissa. [56] Tarkat diagnostiset kriteerit jäävät tämän tarkastelun ulkopuolelle. Huomionarvoista tosin on, että esimerkiksi ST-nousu nuorella henkilöllä voi kertoa urheilusta ja siihen liittyvistä sydämen benigneistä fysiologisista muutoksista, eikä siihen välttämättä liity iskemiaa tai sydänperäisen äkkikuoleman riskiä [56, 58, 59].

Myokardiumin iskemian pitkittyessä riittävästi syntyy kuolio, joka aiheuttaa EKG:ssa havaittavia muutoksia. EKG-muutokset ovat pääasiassa QRS-kompleksin suunnan heilahduksia infarktialueesta pois päin, koska infarktialue ei enää kykene johtamaan depolarisaatioaaltoa. Tällöin nähdään myös aluetta tarkkailevassa kytkennässä R-aallon madaltumista. Lisäksi voidaan nähdä syvenevät Q-aallot infarktialuetta tarkkailevissa kytkennöissä. Q-aaltojen ilmenemisen perusteella infarktit jaetaan non-Q infarkteihin eli subendokardiaalisiin ja Q-infarkteihin, jotka ovat transmuraalisia. [56] Q-aaltojen syvyydestä ja esiintymisestä useammassa kytkennöissä voidaan tehdä päätelmiä infarktin laajuudesta. Infarktin sijainti ja koko ja tromboemboolian paikka voidaan nykyisten kriteerien avulla päätellä tarkasti, mikä edesauttaa diagnostiikkaa sekä hoidon arviointia ja toteutusta [56, 60].

EKG:sta voidaan myös havaita useat sydämen johtumishäiriöt. Niiden havaitsemiseen ja erotusdiagnostiikkaan on olemassa selkeät kriteerit. Johtoratojen katkeaminen sydämen kammioissa hidastaa depolarisaatioaallon etenemistä, jolloin QRS-kompleksi levenee ja vaihtaa suuntaansa. QRS-kompleksi toisaalta levenee myös eteisten ja kammioden välillä sijaitsevan oikoradan vuoksi, kuten Wolff-Parkinson-White -syndroomassa (WPW), jolloin myös PR-aika lyhenee. Toisaalta jos kyseessä on Lown-Ganong-Levine -oireyhtymä (LGL), ei QRS-kompleksi levene, koska aktivaatio etenee oikorataa pitkin eteis-kammiosolmukkeen ohi suoraan Hisin kimppuun. PR-ajasta voidaan päätellä eriasteiset eteis-kammiokatkokset. [56] Infarktit ja LVH voivat aiheuttaa johtoratojen katkeamista. [56] LVH:n yhteydessä todetaan usein nimenomaan vasemman päähaaran johtumisen katkos (LBBB) [56, 61].

EKG:n avulla voidaan diagnosoida myös pitkä QT-syndrooma, jonka taustalla ovat perinnölliset tai hankitut tekijät. Hankittu pitkä QT-syndrooma johtuu usein elektrolyyttihäiriöistä tai lääkityksestä. Perinnöllinen tyyppi johtuu kalium-ionin virtausta heikentävistä mutaatioista sydämen endo- ja epikardiumin välissä sijaitsevien M-solujen kaliumkanavissa. Tällöin endo- ja epikardiumin repolarisaatio häiriintyy ja T-aallon morfologia muuttuu. Pitkä QT-syndrooma on jaettu kolmen eri tyyppiin (LQT1-3), jotka voidaan erottaa T-aallon morfologian perusteella. [56] Pitkä QT-aika on yhdistetty moniin sairauksiin ja kokonaiskuolleisuuteen, mukaan lukien SV-sairaudet, sydäninfarktit, erinäiset arytmiat ja sydänperäiset äkkikuolemat. [62–67] QT-aikaa määritettäessä on tärkeää laskea sykekorjattu QT-aika eli QTc. QT-ajan mittaaminen käsin on suositeltavaa, koska EKG-laitteet antavat yleensä liian suuria lukemia QT-ajalle riippuen käytettävästä algoritmista. Tämä aiheuttaa yliagnostiikkaa. [68, 69] Käsin mitatun QT-ajan tarkkuutta ei ole vielä yksikään algoritmi ylittänyt [70].

Sydämen ennenaikaisen repolarisaation (early repolarization, ERP) on epäilty kasvattavan sydänperäisen äkkikuoleman riskiä. Toisaalta ennenaikaisen repolarisaation määritelmä on vaihdellut eri tutkimuksissa, ja tämä on haitannut niiden vertailukelpoisuutta. [58] Erään määritelmän mukaan sillä tarkoitetaan ST-nousua tai QRS-kompleksin muodonmuutoksia. Toisaalta ERP:tä tarkasteltaessa tulisi aina tarkentaa minkä tyyppisestä ERP:stä on kyse. [59] ST-nousua on pitkään pidetty benigninä muutoksena [58]. Toisaalta J-aaltoa on pidetty riskitekijänä, varsinkin jos niitä esiintyy laaja-alaisesti eri kytkennöissä, erityisesti inferiorisissa kytkennöissä.

Laskevan tai tasaisen ST-tason on huomattu kasvattavan sydäntapahtumien riskiä J-aaltojen yhteydessä. [71] Toisaalta J-aaltoja ST-nousun yhteydessä voi pitää benigninä muutoksena [58, 72]. EKG:n tulkinnessa on tärkeää ottaa huomioon suurentunut kammiovärinän riski tilanteessa, jolloin ST-nousuun liittyy lyhentynyt QT-aika. Myös T-inversiot vasemman puolen lateraalisissa raaja- ja rintakytkennöissä on yhdistetty sydänperäisiin äkkikuolemiin. [71]

EKG voidaan mitata myös fyysisen rasituksen aikana, jolla käytännössä tarkoitetaan kliinistä rasituskoetta. Tutkimusta hyödynnetään pääasiassa rasitusrintakivun ja sepelvaltimotaudin diagnostiikassa sekä hoidon arvioinnissa. Myös rytmihäiriöitä tutkitaan usein kliinisellä rasituskokeella. EKG:n pitkäaikaisrekisteröinnillä (tunnetaan Holter-rekisteröintinä) ja rytmivalvurin avulla voidaan havaita potilaalla harvemmin esiintyviä EKG-ilmiöitä. Tällaisia voivat olla kohtauksittaiset eteisvärinät, takykardiat tai lepatukset, sinussolmukkeen häiriöt, tai liian usein toistuvat kammioperäiset lisälyönnit. [56]

LVH:n diagnostiikkaan on kehitetty useita EKG-kriteereitä. Sokolow-Lyon -indeksi ja -tulo, sekä Cornellin volttikriteeri ja tulo ovat LVH:n diagnostiikassa käytetyimpiä menetelmiä. Vaikkakaan ne eivät kovin herkkiä tutkimuksia ole, niiden tarkkuus on mainio, ja ne ennustavat kuolleisuutta SV-sairauksiin. [56, 73–76]. R-aallon amplitudin aVL-kytkennässä on havaittu olevan erinomainen itsenäinen indikaattori LVH:lle [77, 78]. R-aalto aVL-kytkennässä myös ennustaa SV-sairauksia: on havaittu n. 9% SV-sairauksien riskin kasvu jokaista 0,1 mV R-aallon amplitudia kohden. [79] R-aallon amplitudilla V5-kytkennässä on myös havaittu merkittävä korrelaatio vasemman kammion massa suhteutettuna kehon pinta-alaan, mikä kertoo LVH:sta [80]. Toisaalta jo 1980-luvulla tehty tutkimus ei havainnut yhteyttä R-aaltojen amplitudin ja vasemman kammion tilavuuden välillä [81]. Edellä mainittujen tutkimusten tulosten perusteella voi päätellä, että R-aallon koolla lateraalisissa raaja- ja rintakytkennöissä on positiivinen korrelaatio vasemman kammion seinämän paksuuden kanssa. Tunnetusti vasemman kammion seinämän paksuuntuminen on haitallisempaa kuin kammion tilavuuden kasvu sydänlihassolujen pituuskasvun kautta, mitä tapahtuu pääasiassa kestävyysurheilun harjoittajilla. Seinämän paksuuntuessa sydänlihassolut kasvattavat leveyttä. Hypertrofia solun leveyssuunnassa on yhdistetty voimalajien harjoittajiin ja kohonneeseen verenpaineeseen. [14]

EKG:n yhteydestä verenpaineeseen ja hemodynamiikkaan on yllättävän vähän tietoa. Tuore tutkimus selvitti yhteyksiä EKG-muuttujien ja ambulatoisen päiväverenpaineen välillä, ja näitä havaittiin rintakytkentöjen V1, V2, V4 ja V5 T-aaltojen amplitudin ja ambulatoisen päiväverenpaineen välillä. On tärkeää huomata, että lateraalisissa rintakytkennöissä yhteys oli käänteinen. Tutkimus havaitsi myös yhteyksiä vasemman puolen frontaalkytkentöjen R-amplitudien sekä joissakin kytkennöissä esiintyvien S-amplitudien ja ambulatoisen päiväverenpaineen välillä. [82] Tutkimus myös vahvisti aiempia havaintoja siitä, että korkeampi leposyke on yhteydessä korkeampaan verenpaineeseen, koska RR-välillä havaittiin käänteinen yhteys ambulatoiseen päiväverenpaineeseen. [47, 82] On mielenkiintoista, että tutkimuksessa havaitut EKG-muutokset näkyivät jo hypertension aikaisessa vaiheessa [82]. Tutkimuksessa EKG-muuttujilla havaittiin myös yhteys yöaikaiseen verenpaineeseen, jolla on tunnetusti hieman merkittävämpi yhteys SV-sairauksiin verrattuna päiväverenpaineeseen [42].

EKG-muuttujilla on myös havaittu yhteys verenpaineen muutokseen ja hypertension ilmaantuvuuteen 10 vuoden pituisessa prospektiivisessä tutkimuksessa. Tutkimuksen tärkeimpiä havaintoja olivat aVL-kytkennän R-amplitudin ja hematokriitin yhteys systolisen ja diastolisen verenpaineen muutokseen, rintakytkentöjen V4-6 S-amplitudien yhteys systolisen verenpaineen muutokseen ja hypertension prevalenssiin, V5-kytkennän T-amplitudin käänteinen yhteys systolisen verenpaineen muutokseen ja hypertension prevalenssiin, sekä rintakytkentöjen V4-6 R-amplitudien yhteys hypertension prevalenssiin. [83]

1.7 Tutkimuksen perusteet

Kuten edellä mainittiin, EKG:sta saatavien muuttujien yhteyksistä hemodynamiikkaan on yllättävän vähän tutkimusta. Lähes ainoa aihetta käsittelevä kattava tutkimus havaitsi useilla EKG-muuttujilla merkitseviä yhteyksiä ambulatoiseen päiväverenpaineeseen [82].

Tämä tutkimus selvitti EKG-muuttujien yhteyksiä kajoamattomasti laboratorio-olosuhteissa mitattuihin systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen, ja tutki hypertension aiheuttamia hemodynamiikan muutoksia sydämen pumppaustoiminnassa ja verenkiertoelimistön säätelyssä. Tarkastelun kohteet olivat EKG:sta saatavien muuttujien yhteys systoliseen sekä diastoliseen

verenpaineeseen nimenomaan levossa makuuasennossa. Lisäksi tarkasteltiin sukupuolten välisiä eroja EKG-muuttujissa ja näiden yhteyksissä verenpaineeseen.

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimushankkeella on Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksyntä (tutkimuksen ETL-koodi R06086M). Tutkimushenkilöiden värväämiseksi tutkimushankkeesta ilmoitettiin kahdessa Pirkanmaan paikallissanomalehdessä ja Varalan maratonkoulussa. Tutkimushenkilöitä rekrytoitiin myös Pirkanmaan alueen työterveyshuollon pisteistä, sekä Tampereen yliopiston ja Tampereen yliopistollisen sairaalan henkilökunnasta. Tutkimushenkilöiksi otettiin ilmoitukseen vastanneet aikajärjestyksessä. Tutkimuksen poissulkukriteereinä olivat aiemmin sairastettu sydän- tai aivoinfarkti, sydämen läppävika, sepelvaltimotauti, sekundaarinen hypertensio, diabetes ja verenkiertoelimistön toimintaan suoraan vaikuttava lääkehoito.

Edellä mainittujen karsintakriteerien sekä puutteellisen datan karsimisen jälkeen 1097 tutkitusta jäljelle jäävä aineisto käsitti 563 tutkitun joukon. Tutkittaville suoritettiin lääkärintarkastus ja EKG:n rekisteröinti, sekä 136:lle heistä tehtiin myös ambulatoirinen verenpaineen vuorokausirekisteröinti. Kaikille tutkimukseen osallistujille tehtiin kattava kajoamaton hemodynamiikan rekisteröinti kallistuskokeen aikana impedanssikardiografiaa, jatkuvaa pulssiaaltoanalyysia ja sydämen sykevariaatioanalyysia käyttäen. Pystyasennon tutkimustuloksia ja sykevariaatioanalyysin tuloksia ei hyödynnetty tässä tutkimuksessa. Kaikilta tutkittavilta mitattiin verestä kattavat yleisimmin käytetyt laboratorioarvot, joihin tuloksia vakioitiin.

2.1 Laboratoriomittaukset

Laboratorioarvot mitattiin noin 12 tunnin paaston jälkeen. Seerumin natrium, kalium, glukoosi, kreatiniini, kystatiini-C, triglyseridit, HDL ja LDL -kolesteritasot määritettiin Cobas Integra 800 -laitteella (F. Hoffmann-LaRoche Ltd, Basel, Sveitsi). Verenkuva määritettiin ADVIA 2120 hematologia -järjestelmällä (Bayer Healthcare, Tarrytown, New York, Yhdysvallat). Estimoitu

munuaiskerästen suodoksen määrä (eGFR) määritettiin CKD-EPI kystatiini C -kaavan mukaisesti [84].

2.2 Hemodynamiikan mittaukset

Kaikki hemodynamiikan mittaukset suoritti koulutettu tutkimushoitaja ilmastoiduissa rauhallisessa laboratoriossa. Tutkimuspotilas asettui kallistuspöydälle, joka oli käännettävissä >60 asteen pystykulmaan, ja näin tutkimuspotilaan asentoa voitiin muuttaa makuu- ja pystyasennon välillä. Kahvin nauttiminen, tupakointi tai raskas ateria ei ollut sallittua 4 tuntia ennen koetta. Alkoholin nauttiminen oli kiellettyä 24 tuntia ennen tutkimusta.

Tutkimuspotilaan maatessa tutkimuspöydällä kiinnitettiin impedanssikardiografian vaatimat elektrodit kehoon, tonometrin anturi vasempaan ranteeseen, ja vastakkaiseen olkavarteen verenpainemittari tonometrin kalibroimista varten. Vasen käsi ojennettiin sivulle tukea vasten niin, että tonometrin mittaush kohta kädessä oli sydämen korkeudella sekä makuu- että pystyasennossa. Tonometrin mittauservoja käytettiin tässä tutkimuksessa systolisen ja diastolisen verenpaineen määrittämisessä. Hemodynamiikan rekisteröintiä tehtiin jatkuvasti kokeen aikana.

Tässä tutkimuksessa käytettiin tonometrin avulla rekisteröityjä 5-minuutin makuuvaiheen viimeisen 3 minuutin verenpainelukemien keskiarvoja satunnaisten mittausvirheiden välttämiseksi.

2.3 Impedanssikardiografia

Impedanssikardiografia-mittaukseen käytettiin CircMon-laitetta (JR Medical Ltd., Tallinna, Viro). Laite mittaa kehossa tapahtuvia jatkuvia impedanssimuutoksia. Niiden avulla voidaan määrittää sydämen lyöntitiheys, iskutilavuus, minuuttitilavuus ja pulssiaallon etenemisnopeus. Impedanssikardiografialla saadut tulokset on todettu luotettaviksi. [31, 85]

2.4 Pulssiaaltoanalyysi

Systolisen ja diastolisen verenpaineen ja pulssiaallon muodon mittaus tehtiin tonometrin avulla (Colin BP-508T; Colin Medical Instruments Corp., Yhdysvallat). Anturi kiinnitettiin vasempaan ranteeseen hihnalla. Tonometri kalibroitiin n. 2½ minuutin välein oikeasta olkavarresta mitatun verenpaineen avulla. Jatkuvat aortan verenpaineet johdettiin SpygmoCor-pulssiaallon mittausjärjestelmän avulla (SpygmoCor PWMx; Atcor Medical, Australia) validoidulla menetelmällä [31, 85, 86].

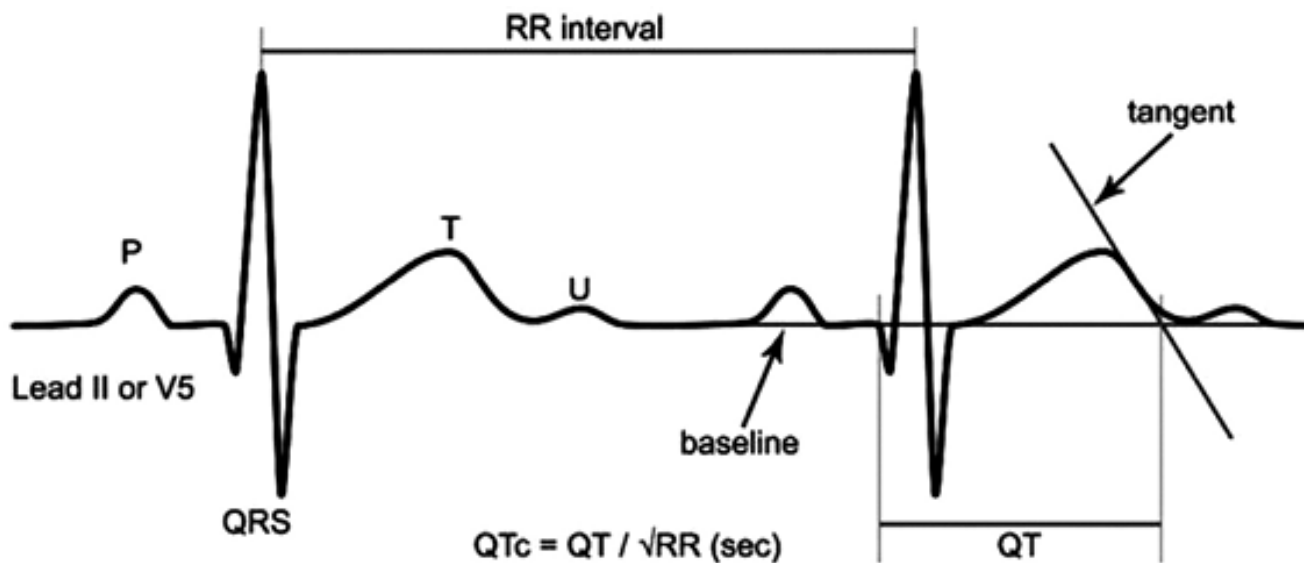
2.5 EKG –mittaukset

Tutkimushoitajat suorittivat 12-kytkentäiset lepo-EKG –rekisteröinnit. Lepo-EKG rekisteröitiin samana päivänä kuin varsinainen hemodynamiikan mittaus. EKG:n tulkinnessa käytettiin laitteen automatiikan antamia arvoja sekä käsin mitattuja arvoja. Lepo-EKG:t tulkittiin myös poissulkukriteerien varalta. Jotkut automatiikan antamista arvoista, kuten QT-aika, antavat systemaattisesti todellisuutta suurempia arvoja [68–70].

Käsin viivaimella mitattiin I, aVL, V5 ja V6 –kytkennöistä R- ja T –aallon amplitudit. QT- ja mahdollinen QTU-aika määritettiin käsin piirtämällä laskevan T –aallon tangentti, ja mittamaalla R-aallon alkupisteen sekä tangentin ja perustason risteyskohdan välinen pituus. Perustasona pidettiin kaikissa mittauksissa T–P -väliä. R-piikin mittauksissa valittiin silmämääräisesti lähimpänä keskiarvoa oleva korkeus mikäli sen amplitudi vaihteli iskujen välillä. T-inversioissa kirjattiin myös negatiivinen arvo, mutta QRS-kompleksin R-aalloissa mitattiin määritelmän mukaisesti vain positiivista osuutta.

Ensisijaisesti QT ja QTU -aika mitattiin II-kytkennästä, muuten V5:stä. Mikäli määrittäminen ei onnistunut kytkennöistä, valittiin kytkentä, jossa T-aalto oli positiivinen ja tangentti helposti piirrettävissä. QT-ajan mittaus on havainnollistettu Kuva 1.

Muut EKG-muuttujat poimittiin suoraan laitteen antamista arvoista. Mittaukset pyöristettiin lähimpään 0,5 mm:iin. 0 mm tulos pyöristettiin joko 0,25 mm tai -0,25 mm tulokseksi, jotta välttyttiin nolalla jakamisen ongelmalta tutkimustulosten käsittelyssä.



Kuva 1. QT-ajan oikeaoppinen mittaus käsin: etäisyys T-aallon laskevan osan tangentin ja perustason leikkauskohdasta QRS-kompleksin alkuun mitataan.

2.6 Tilastolliset analyysit

Tilastollisiin analyyseihin käytettiin SPSS 17.0 –tilasto-ohjelmaa. Menetelmänä käytettiin lineaarista regressiota, johon selittävät EKG-muuttujat syötettiin suoraan (enter-metodi), jolloin ohjelman algoritmi ei karsi muuttujia mallista pois. Kriteerejä, joissa lineaarinen regressio toimii huonosti ja sitä ei tulisi käyttää, ei havaittu. Mallit tehtiin erikseen miehille ja naisille. Syy tähän on miesten ja naisten systemaattiset erot hemodynamiikassa ja fysiologiassa [18, 51, 53, 54, 87]. Syynä on myös se, että miesten ja naisten tarkastelu samassa mallissa aiheuttaisi selittävien ja selitettävien muuttujien jakaumien siirtymisen kauemmas normaalijakaumasta. Tämä heikentäisi monimuuttujamallin validiteettia.

Havaittujen multikollineaarisuuksien aiheuttamien ongelmien takia keskenään korreloivia muuttujia ei otettu samaan regressiomalliin selittäviksi muuttujiksi. Koska EKG-muuttujat vierekkäisistä kytkennöistä ilmiselvästi korreloivat vahvasti keskenään, valittiin keskenään vahvasti korreloivista EKG-muuttujista parhaiten tulosta selittävät lopulliseen malliin. Tämä toteutettiin syöttämällä keskenään korreloivat muuttujat forward-menetelmällä yksi kerrallaan lineaarisen

regression monimuuttujamalliin. Forward–menetelmässä malliin lisättiin uusia muuttujia muuttujaryhmästä paras ensin F-testin p-arvon mukaan, niin kauan kuin uuden lisättävän muuttujan F -testin p-arvo oli $<0,050$. Muuttujat, jotka selittivät tulosta parhaiten ja jäivät tilastollisesti merkitseviksi, valittiin lopulliseen malliin. Näissä forward–menetelmän analyyseissa oli aina mukana EKG:sta mitattu leposyke, koska sillä on todettu yhteys verenpaineeseen [47, 82]. Muuttujien valinta lopulliseen monimuuttujamalliin tehtiin erikseen miehille ja naisille.

3. TULOKSET

Aineisto, joka havainnollistaa sukupuolten välisiä eroja mittausarvoissa, on kuvattu Taulukko 1. Miehillä olin keskimäärin korkeampi systolinen ja diastolinen verenpaine. Ikä, estimoitu munuaiskerästen suodasmäärä (eGFR [84]) ja QT-aika olivat ainoita muuttujia joiden välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa sukupuolien välillä. Tilastolliset analyysit paljastivat, että eri sukupuolilla kaikki EKG-muuttujat syketasolla korjaamatonta QT-aikaa lukuun ottamatta olivat merkitsevästi erilaisia.

Taulukko 1. Aineiston lähtöarvot sukupuolittain ja oteltuina. Systolinen verenpaine ja diastolinen verenpaine¹ on määritetty tonometrin jatkuvasta mittausarvosta 5 minuutin makuuvaiheen viimeisen kolmen minuutin keskiarvona. eGFR² on arvioitu munuaiskeräsuodos CKD-EPI kystatiini-C-kaavan mukaisesti [84]. Syke³ on poimittu EKG-tulosteesta. P-arvo⁴ on määritetty t-testin mukaisesti. Arvot \pm -merkin jälkeen tarkoittavat muuttujan keskihajontaa.

	Sukupuoli		P-arvo ⁴
	Miehet N=285	Naiset N=278	
Ikä (vuosia)	46 \pm 11,9	45 \pm 11,4	0,473
BMI (kg/m ²)	27,5 \pm 4,1	26,0 \pm 4,6	<0,001
QUICKI-indeksi	0,3519 \pm 0,0405	0,3645 \pm 0,0417	<0,001
Systolinen verenpaine (mmHg) ¹	134 \pm 17,0	126 \pm 19,7	<0,001
Diastolinen verenpaine (mmHg) ¹	77 \pm 11,6	72 \pm 12,5	<0,001
Hematokriitti (%)	44 \pm 2,4	40 \pm 2,6	<0,001
Natrium (mmol/l)	140,8 \pm 1,8	139,9 \pm 2,0	<0,001
Kalium (mmol/l)	3,9 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3	<0,001
Kalsium (mmol/l)	2,32 \pm 0,10	2,28 \pm 0,11	<0,001
Fosfaatti (mmol/l)	0,9 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2	<0,001
Triglyseridit (mmol/l)	1,4 \pm 0,8	1,0 \pm 0,6	<0,001
HDL (mmol/l)	1,4 \pm 0,3	1,8 \pm 0,4	<0,001
LDL (mmol/l)	3,2 \pm 1,0	2,8 \pm 0,9	<0,001
eGFR (ml/min / 1,73 m ²) ²	97,2 \pm 19,7	98,9 \pm 17,2	0,097
Syke (1/min) ³	62,9 \pm 10,4	64,9 \pm 10,4	0,023
R-aallon suunta (astetta)	29,5 \pm 34,6	44,0 \pm 26,6	<0,001
T-aallon suunta (astetta)	33,1 \pm 20,0	36,2 \pm 17,9	0,049
R ja T-suuntien erotus (astetta)	-3,6 \pm 31,3	7,7 \pm 25,5	<0,001
R-amplitudi I (mV)	0,8 \pm 0,3	0,7 \pm 0,3	<0,001
R-amplitudi aVL (mV)	0,5 \pm 0,3	0,4 \pm 0,3	<0,001
R-amplitudi V5 (mV)	1,6 \pm 0,6	1,3 \pm 0,4	<0,001
R-amplitudi V6 (mV)	1,2 \pm 0,4	1,1 \pm 0,3	<0,001
T-amplitudi I (mV)	0,2 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	0,001
T-amplitudi aVL (mV)	0,1 \pm 0,1	0,1 \pm 0,1	0,01
T-amplitudi V5 (mV)	0,4 \pm 0,2	0,3 \pm 0,2	<0,001
T-amplitudi V6 (mV)	0,3 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1	0,002
PR-aika (ms)	163 \pm 24,4	153 \pm 20,4	<0,001
QRS-aika (ms)	98 \pm 10,0	89 \pm 8,7	<0,001
QT-aika (ms)	379 \pm 29,7	379 \pm 29,2	0,783
QTc-aika (ms)	385 \pm 23,7	391 \pm 23,0	0,001
QT - QRS (ms)	281 \pm 29,0	291 \pm 29,7	<0,001
QTc - QRS (ms)	287 \pm 25,6	303 \pm 23,9	<0,001

3.1 Muuttujavalinta

Keskenään vahvasti korreloivat muuttujat jaettiin kolmeen eri ryhmään. Jokaisessa muuttujaryhmässä analyysiin edellä mainittujen kriteerien perusteella valitut muuttujat lisättiin lopulliseen monimuuttujamalliin. Eri muuttujat jaettiin Taulukko 2:n mukaisesti eri muuttujaryhmiin.

Taulukko 2. Keskenään korreloivista muuttujista muodostetut muuttujaryhmät, ja niiden sisältämien muuttujien välisten Pearson-korrelaatiokertoimien vaihteluvälit. QT – QRS ja QTc – QRS ovat sydämen varsinaista repolarisaatioaikaa kuvaavia muuttujia.

Lateraaliset raajakytkennät $r = 0,168 - 0,852$	Lateraaliset rintakytkennät $r = 0,283 - 0,852$	Muut $r = 0,002 - 0,916$ $r = -0,025 - -0,423$
R-amplitudi I R-amplitudi aVL T-amplitudi I T-amplitudi aVL	R-amplitudi V5 R-amplitudi V6 T-amplitudi V5 T-amplitudi V6	PR-aika QRS-aika QT-aika QTc-aika QT – QRS -aika QTc – QRS -aika R-akselin suunta T-akselin suunta R ja T -akselien suuntien erotus

Sydämen repolarisaatiota kuvatessa otettiin tarkasteluun EKG:sta mitattujen suureiden lisäksi myös uusia muuttujia. Repolarisaatioaikaa kuvaamaan johdettiin muuttuja, jossa QT ja QTc -ajoista oli vähennetty QRS-kompleksin kesto. Tällä muuttujalla oli tarkoitus kuvata varsinaiseen sydämen repolarisaatioon kulunutta aikaa.

Muuttujien valinnan tulokset muuttujaryhmittäin on kuvattu Taulukko 3. Leposyke oli jokaisessa muuttujavalinnan analyysissä kiinteänä mukana, koska sillä on havaittu yhteys verenpaineeseen [47, 82].

Taulukko 3. Keskenään korreloivien muuttujien valinta lopulliseen analyysiin muuttujaryhmittäin lineaarisen forward-menetelmällä tehdyn analyysin perusteella. Kaikissa muuttujavalinnan monimuuttuja-analyyseissä valitut muuttujat olivat tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä verenpaineeseen ($P < 0,050$).

	Miehet	Naiset
Systolinen verenpaine	R-amplitudi I T-amplitudi I R-amplitudi V5 T-amplitudi V6 QTc-aika	R-amplitudi I T-amplitudi aVL R-amplitudi V5 T-amplitudi V6 PR-aika R-akselin suunta
Diastolinen verenpaine	R-amplitudi I T-amplitudi I R-amplitudi V6 T-amplitudi V6 R-akselin suunta	R-amplitudi I T-amplitudi I R-amplitudi V5 T-amplitudi V6 R-akselin suunta PR-aika

3.2 Monimuuttuja-analyysit

Lopulliset monimuuttuja-analyysit tehtiin käyttäen Taulukko 3:n mukaan valittuja muuttujia. Leposyke oli näissäkin analyyseissä mukana, koska sillä on havaittu yhteys verenpaineeseen [47, 82]. Analyyseissä ei käytetty muuttujien valintaa tai karsintaa. Jokaiselle selitettävälle muuttujalle kehitettiin kaksi mallia: Toisessa mallissa olivat mukana pelkästään valitut EKG-muuttujat (malli 1), ja toiseen malliin otettiin lisäksi mukaan ikä, BMI, eGFR, QUICKI-indeksi, hematokriitti, plasman kalium, natrium, kalsium, fosfaatti, triglyseridit, ja HDL sekä LDL -kolesterolipitoisuus (malli 2).

Sukupuolten välillä löytyi useita eroja verenpainetasoa selittävässä muuttujissa. Miehillä leposyke ei noussut merkitseväksi selittäjäksi muiden EKG-muuttujien ohella, mutta naisilla se oli tilastollisesti merkitsevä ($P < 0,05$) selittävä tekijä systoliselle ja diastoliselle verenpaineelle. Toinen mielenkiintoinen havainto oli PR-ajan merkitys vain naisten verenpaineen selittäjänä: systolisen verenpaineen selittäjänä se oli tilastollisesti merkitsevä malleissa 1 ja 2. Diastolisen verenpaineen selittäjänä se oli merkitsevä vain mallissa 1.

3.2.1 Miehet

Miesten monimuuttujamallien tulokset on esitetty systoliselle verenpaineelle Taulukko 4 ja diastoliselle verenpaineelle

Taulukko 5. Mallissa 1 R-amplitudi I ja V5 -kytkennöissä, sekä T-amplitudi V6-kytkennässä olivat systolisen verenpaineen selittäjiä. R-amplitudi I-kytkennässä oli myös suhteellisesti merkittävin diastolisen verenpaineen selittäjä beta-arvon avulla arvioituna mallissa 1. Mallissa 2 R-amplitudi V5-kytkennässä selitti systolista verenpainetta, ja T-amplitudi V6-kytkennässä selitti sekä systolista että diastolista verenpainetta. Kaikki edellä mainitut havainnot olivat tilastollisesti merkitseviä ($P < 0,05$).

Huomioitavaa on myös QTc-aika systolisen verenpaineen selittäjänä, joka oli lähes tilastollisesti merkitsevä mallissa 1 ($P < 0,10$). Diastolista verenpainetta tarkasteltaessa R-amplitudi V6-kytkennässä ja leposyke olivat lähes tilastollisesti merkitseviä ($P < 0,10$) selittäjiä mallissa 2.

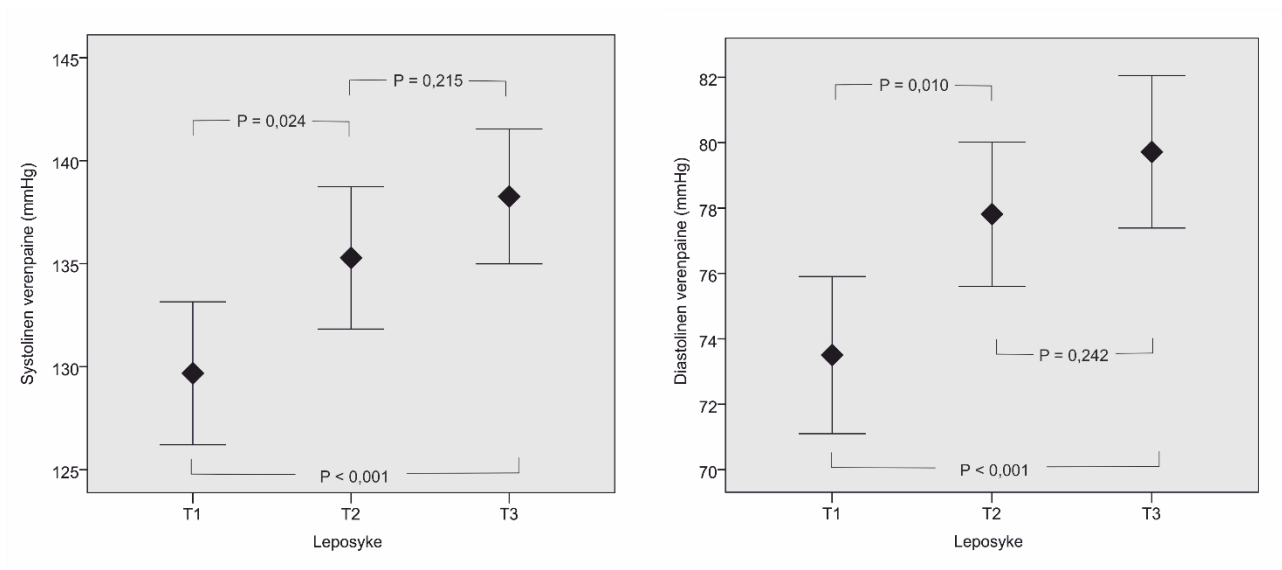
Taulukko 4. Miesten systolisen verenpaineen monimuuttujamallin tulokset. Malli 1 sisältää pelkät valitut EKG-muuttujat, ja malli 2 on tämän lisäksi valittu ikään, BMI:iin, arvioituun munuaiskerässuodokseen (eGFR [84]), QUICKI-indeksiin, hematokriittiin, plasman kaliumiin, natriumiin, kalsiumiin, fosfaatteihin, triglyserideihin, ja HDL sekä LDL -kolesterolitasoon. Tilastollisesti merkitsevät EKG-muuttujat ja vakiointitekijät on korostettu vihreällä. Rajatapaukset tilastolliselta merkitsevyydeltään on korostettu keltaisella ($P < 0,1$).

	Malli 1 ($R^2=0,235$)			Malli 2 ($R^2=0,305$)		
	B	Beta	P-arvo	B	Beta	P-arvo
Vakiotermi	88,276	-	<0,001	-31,633	-	0,700
Syke (EKG)	0,069	0,042	0,482	0,075	0,046	0,447
R amplitudi I (mV)	10,734	0,204	0,001	1,864	0,035	0,625
T amplitudi I (mV)	-2,686	-0,017	0,818	2,124	0,014	0,861
R amplitudi V5 (mV)	6,962	0,228	<0,001	10,134	0,332	<0,001
T amplitudi V6 (mV)	-31,092	-0,273	0,001	-25,975	-0,228	0,006
QTc-aika (ms)	0,080	0,111	0,064	0,039	0,055	0,368
BMI (kg/m²)	-	-	-	0,599	0,143	0,046
QUICKI-indeksi	-	-	-	-50,814	-0,121	0,044

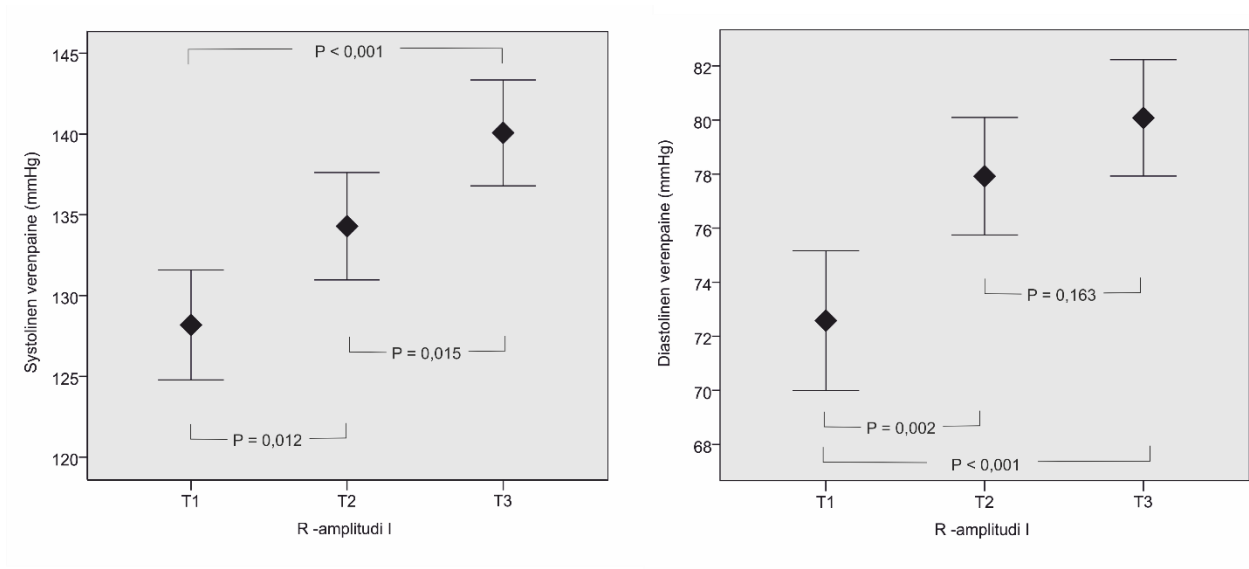
Taulukko 5. Miesten diastolisen verenpaineen monimuuttujamallin tulokset. Malli 1 sisältää pelkät valitut EKG-muuttujat, ja malli 2 on tämän lisäksi vakioitu ikään, BMI:iin, arvoituun munuaiskerässuodokseen (eGFR [84]), QUICKI-indeksiin, hematokriittiin, plasman kaliumiin, natriumiin, kalsiumiin, fosfaatteihin, triglyserideihin, ja HDL sekä LDL -kolesterolitasoon. Tilastollisesti merkitsevät EKG-muuttujat ja vakiointitekijät on korostettu vihreällä. Rajatapaukset tilastolliselta merkitsevyydeltään on korostettu keltaisella ($P < 0,1$).

	Malli 1 ($R^2=0,178$)			Malli 2 ($R^2=0,307$)		
	B	Beta	P-arvo	B	Beta	P-arvo
Vakiotermi	55,173	-	<0,001	-20,794	-	0,712
Syke (EKG)	0,115	0,102	0,101	0,119	0,106	0,079
R amplitudi I (mV)	8,810	0,245	0,003	2,396	0,067	0,435
T amplitudi I (mV)	-4,108	-0,039	0,628	8,108	0,076	0,339
R amplitudi V6 (mV)	1,647	0,058	0,416	3,868	0,137	0,057
T amplitudi V6 (mV)	-14,058	-0,180	0,039	-13,064	-0,168	0,049
QTc-aika (ms)	0,027	0,056	0,373	-0,010	-0,019	0,750
R-aallon suunta	-0,009	-0,027	0,705	0,020	0,059	0,414
Fosfaatti (mmol/l)	-	-	-	-8,490	-0,121	0,048
Ikä (vuosia)	-	-	-	0,167	0,171	0,036

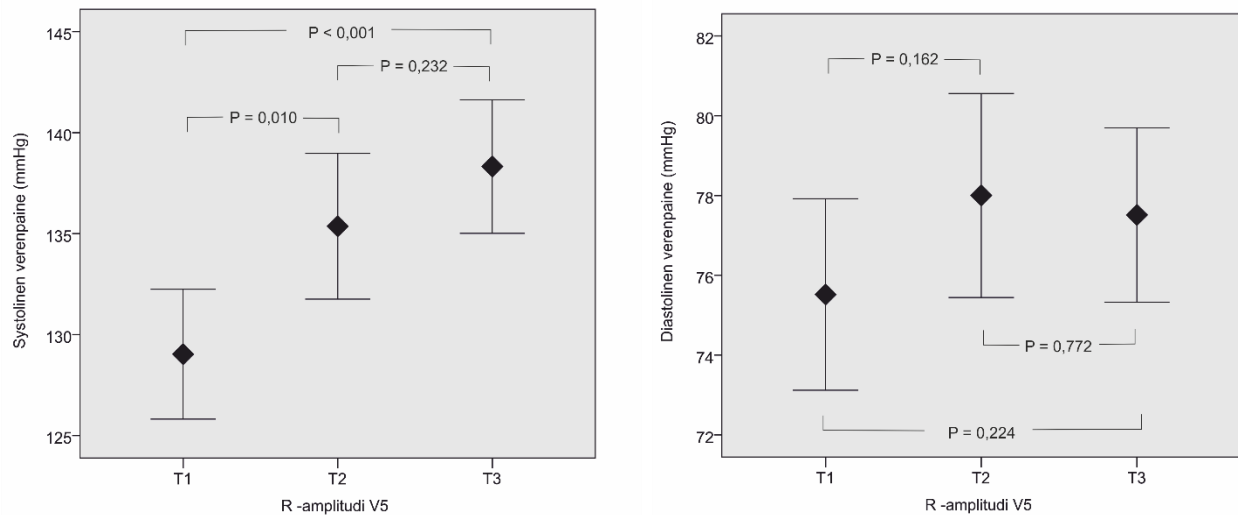
Löydösten havainnollistamiseksi miesaineisto jaettiin EKG-muuttujien perusteella tertiileihin. Kuvissa 2, 3, 4 ja 5 on esitetty monimuuttuja-analyysissa tärkeimmiksi havaittujen EKG-muuttujien tertiilien keskiarvot ja 95% luottamusvälit. Niiden perusteella merkitseviä yhteyksiä voidaan havaita vakioimattomassa analyysissa seuraavasti: Leposykkeen kahden alimman tertiilin (tertiilit 1 ja 2), sekä suurimman ja pienimmän tertiilin (tertiilit 1 ja 3) välillä voidaan havaita erot systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa (kuva 2). R-aallon amplitudia I-kytkennässä tarkasteltaessa systolisessa verenpaineessa voidaan havaita erot kaikkien tertiilien välillä, ja diastolisessa verenpaineessa tertiilin 1 ja tertiilien 2 ja 3 välillä (kuva 3). V5-kytkennän R-amplitudin tertiilien välillä systolinen verenpaine erosi tertiilin 1 ja tertiilien 2 ja 3 välillä (kuva 4). Diastolinen verenpaine erosi kaikkien V6-kytkennän T-amplitudin tertiilien välillä, ja systolinen tertiilin 3 ja tertiilien 1 ja 2 välillä (kuva 5).



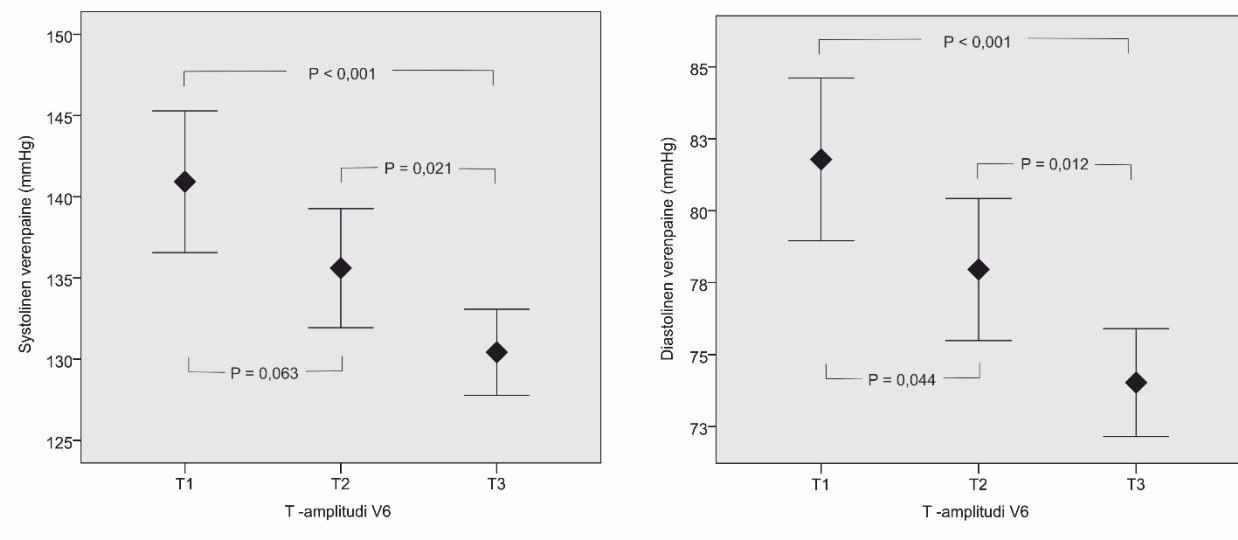
Kuva 2. Miesten systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvo ja sen 95% luottamusväli EKG:sta mitatun leposykkeeseen mukaan jaetuissa tertiileissä. Tertiilien rajat asettuivat seuraavasti: T1: 38 – 57 /min, T2: 58 – 65 /min, T3: 66 – 97 /min.



Kuva 3. Miesten systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvo ja sen 95% luottamusväli I-kytkennän R-amplitudin mukaan jaetuissa tertiileissä. Tertiilien rajat asettuivat seuraavasti: T1: 0,15 – 0,6 mV, T2: 0,65 – 0,9 mV, T3: 0,95 – 1,8 mV.



Kuva 4. Miesten systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvo ja sen 95% luottamusväli V5-kytkennän R-amplitudin mukaan jaetuissa tertiileissä. Tertiilien rajat asettuivat seuraavasti: T1: 0,6 – 1,3 mV, T2: 1,35 – 1,75 mV, T3: 1,8 – 3,5 mV.



Kuva 5. Miesten systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvo ja sen 95% luottamusväli V6-kytkennän T-amplitudin mukaan jaetuissa tertiileissä. Tertiilien rajat asettuivat seuraavasti: T1: -0,1 – 0,15 mV, T2: 0,2 – 0,25 mV, T3: 0,3 – 1,05 mV.

3.2.2 Naiset

Naisten monimuuttujamallien tulokset on esitetty systoliselle verenpaineelle Taulukko 6 ja diastoliselle verenpaineelle

Taulukko 7. Mallissa 1 selittävinä muuttujina systoliselle ja diastoliselle verenpaineelle olivat leposyke, R-amplitudi V5 ja I -kytkennöissä sekä PR-aika. Systolista verenpainetta mallissa 1 selitti myös T-amplitudi V6 -kytkennässä. Mallissa 2 selittäviä muuttujia systoliselle ja diastoliselle verenpaineelle olivat leposyke ja R-amplitudi V5-kytkennässä. Systolista verenpainetta mallissa 2 selitti myös PR -aika. Kaikki edellä mainitut havainnot olivat tilastollisesti merkitseviä ($P < 0,05$).

V6-kytkennän T-amplitudi diastolisen verenpaineen selittäjänä ja aVL-kytkennän T-amplitudi systolisen verenpaineen selittäjänä olivat lähes tilastollisesti merkitseviä mallissa 1 ($P < 0,1$).

Taulukko 6. Naisten systolisen verenpaineen monimuuttujamallin tulokset. Malli 1 sisältää pelkät valitut EKG-muuttujat, ja malli 2 on tämän lisäksi vakioitu ikään, BMI:iin, arvoituun munuaiskeräsuodokseen (eGFR [84]), QUICKI-indeksiin, hematokriittiin, plasman kaliumiin, natriumiin, kalsiumiin, fosfaatteihin, triglyserideihin, ja HDL sekä LDL -kolesterolitasoon. Tilastollisesti merkitsevät EKG-muuttujat ja vakiointitekijät on korostettu vihreällä. Rajatapaukset tilastolliselta merkitsevyydeltään on korostettu keltaisella ($P < 0,1$).

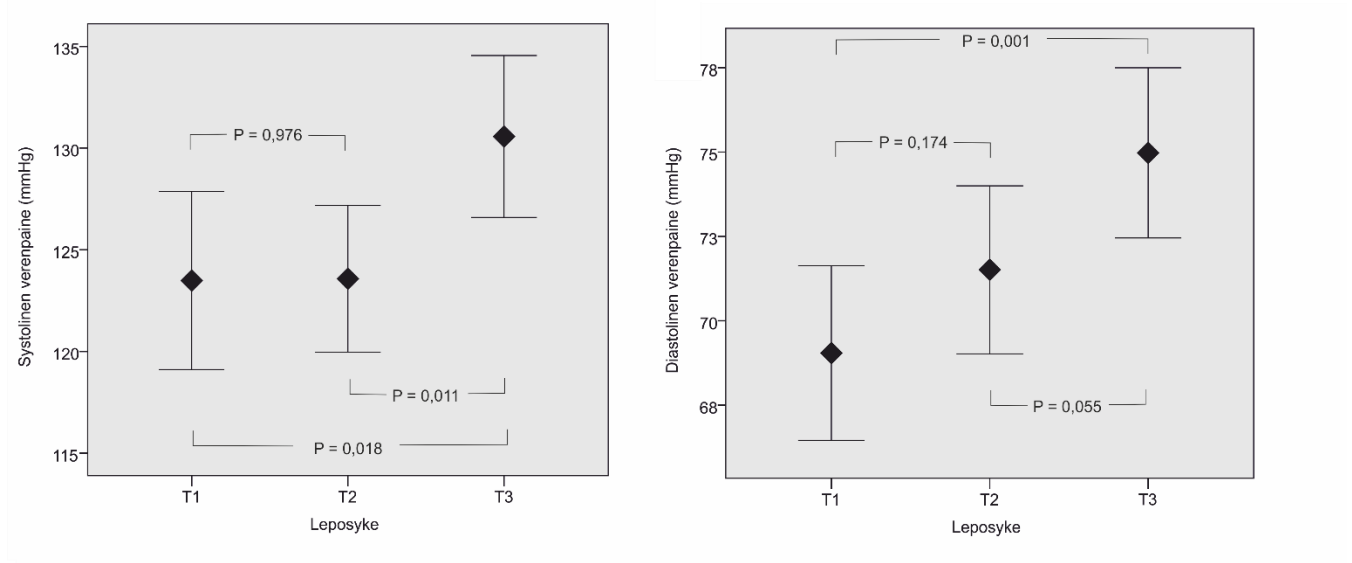
	Malli 1 ($R^2=0,234$)			Malli 2 ($R^2=0,456$)		
	B	Beta	P-arvo	B	Beta	P-arvo
Vakiotermi	64,714	-	<0,001	-31,084	-	0,670
Syke (EKG)	0,237	0,126	0,025	0,210	0,111	0,033
R amplitudi I (mV)	16,184	0,260	0,005	2,378	0,038	0,671
T amplitudi aVL (mV)	-30,143	-0,109	0,081	-16,858	-0,061	0,272
R amplitudi V5 (mV)	12,013	0,224	<0,001	11,160	0,208	<0,001
T amplitudi V6 (mV)	-33,481	-0,185	0,004	-9,427	-0,052	0,364
R-aallon suunta	0,016	0,022	0,795	0,006	0,008	0,919
PR-aika (ms)	0,190	0,197	<0,001	0,094	0,097	0,049
Hematokriitti (%)	-	-	-	124,555	0,165	0,001
eGFR (ml/min 1,73m²)	-	-	-	-0,166	-0,145	0,027
Kalsium (mmol/l)	-	-	-	20,588	0,115	0,035
BMI (kg/m²)	-	-	-	0,823	0,191	0,003

Taulukko 7. Naisten diastolisen verenpaineen monimuuttujamallin tulokset. Malli 1 sisältää pelkät valitut EKG-muuttujat, ja malli 2 on tämän lisäksi valittu ikään, BMI:iin, arvoituun munuaiskerässuodokseen (eGFR [84]), QUICKI-indeksiin, hematokriittiin, plasman kaliumiin, natriumiin, kalsiumiin, fosfaatteihin, triglyserideihin, ja HDL sekä LDL -kolesterolitasoon. Tilastollisesti merkitsevät EKG-muuttujat ja vakiointitekijät on korostettu vihreällä. Rajatapaukset tilastolliselta merkitsevyydeltään on korostettu keltaisella ($P < 0,1$).

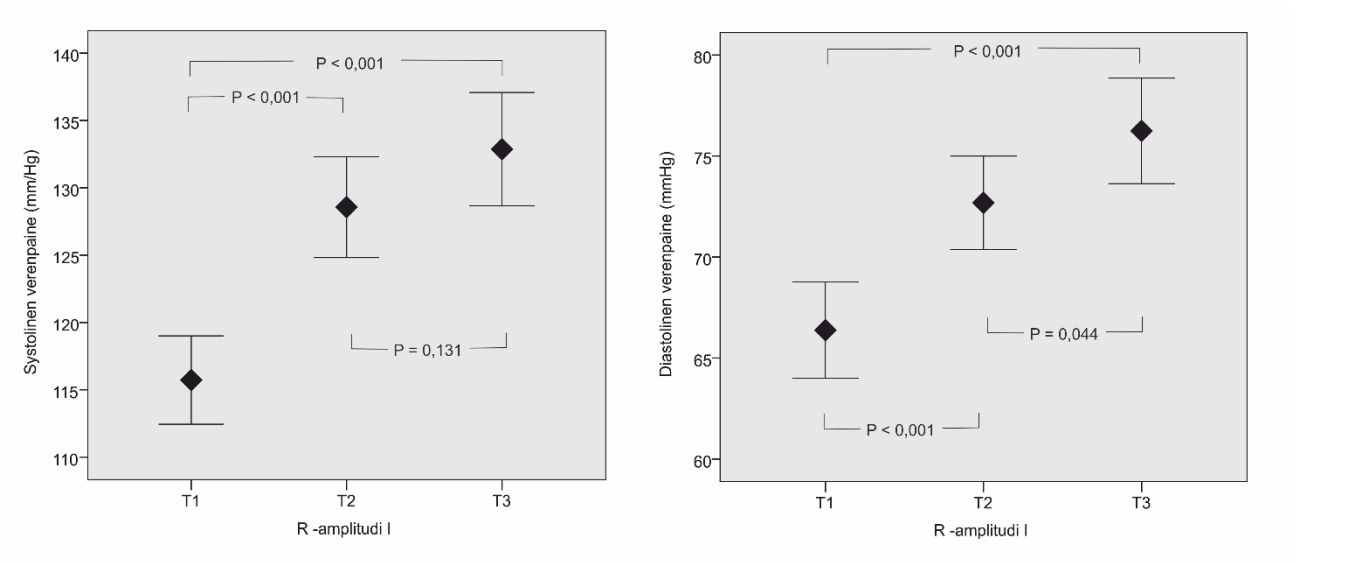
	Malli 1 ($R^2=0,194$)			Malli 2 ($R^2=0,297$)		
	B	Beta	P-arvo	B	Beta	P-arvo
Vakiotermi	34,529	-	<0,001	24,061	-	0,636
Syke (EKG)	0,189	0,158	0,006	0,172	0,144	0,013
R amplitudi I (mV)	9,690	0,245	0,013	4,745	0,120	0,246
T amplitudi I (mV)	-1,863	-0,013	0,875	-0,062	0,000	0,996
R amplitudi V5 (mV)	6,592	0,194	0,004	5,407	0,159	0,015
T amplitudi V6 (mV)	-19,000	-0,165	0,055	-6,771	-0,059	0,481
R-aallon suunta	0,020	0,043	0,623	0,020	0,042	0,605
PR-aika (ms)	0,090	0,146	0,009	0,041	0,068	0,210
Hematokriitti (%)	-	-	-	58,612	0,122	0,030
eGFR (ml/min 1,73m²)	-	-	-	-0,134	-0,185	0,010

Myös naisista koostuva aineisto jaettiin monimuuttuja-analyysissä tärkeimmiksi havaittujen EKG-muuttujien mukaan tertiileihin. Näiden tertiilien systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvot ja niiden 95% luottamusvälit on esitetty kuvissa 6, 7, 8, 9 ja 10. Leposykkeessä tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin pienimmän ja suurimman tertiilin (tertiili 1 versus terciili 3) välillä diastolisessa ja systolisessa verenpaineessa, ja sen lisäksi kahden korkeimman tertiilin (tertiili 2 versus terciili 3) välillä systolisessa verenpaineessa (kuva 6). Tarkastelussa I-kytkennän R-aallon amplitudin suhteen havaittiin merkitseviä eroja tertiilien välillä sekä systolisessa (tertiili 1 versus terciilit 2 ja 3) että diastolisessa verenpaineessa (kaikki terciilit erosivat toisistaan) (kuva 7). Tertiilien välisiä eroja V5-kytkennän R-aallon amplitudin suhteen tarkasteltaessa tuli esiin ero systolisessa verenpaineessa terciilien 1 ja 3 välillä ja diastolisessa verenpaineessa terciilin 1 ja terciilien 2 ja 3 välillä (kuva 8). V6-kytkennän T-aallon terciilien välillä systolinen verenpaine erosi

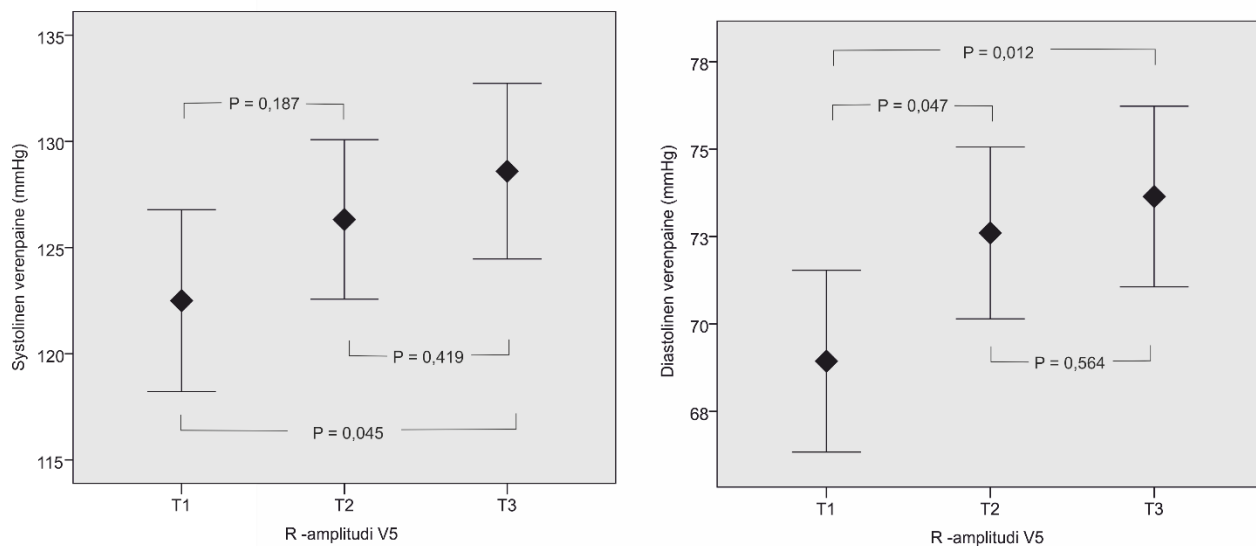
tertiilien 3 ja terciilien 1 ja 2 välillä ja diastolinen verenpaine erosi terciilien 1 ja 3 välillä (kuva 9).
PR-ajan terciilit 1 ja 3 erosivat merkitsevästi systolisen verenpaineen osalta (kuva 10).



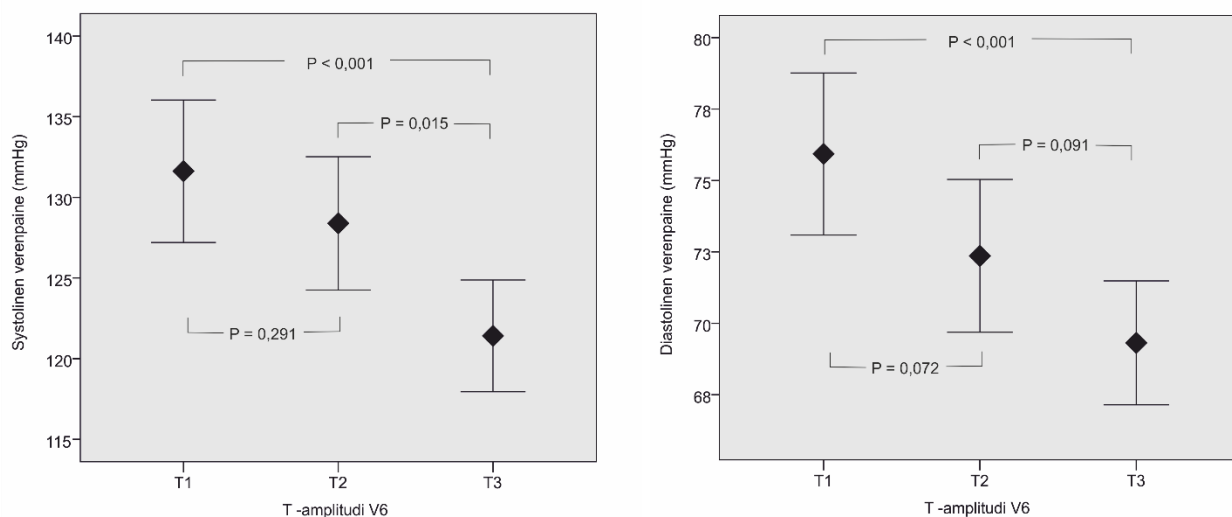
Kuva 6. Naisten systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvo ja sen 95% luottamusväli EKG:sta mitatun leposykkeen mukaan jaetuissa terciileissä. Tertiilien rajat asettuivat seuraavasti: T1: 45 – 59 /min, T2: 60 – 67 /min, T3: 68 – 114 /min.



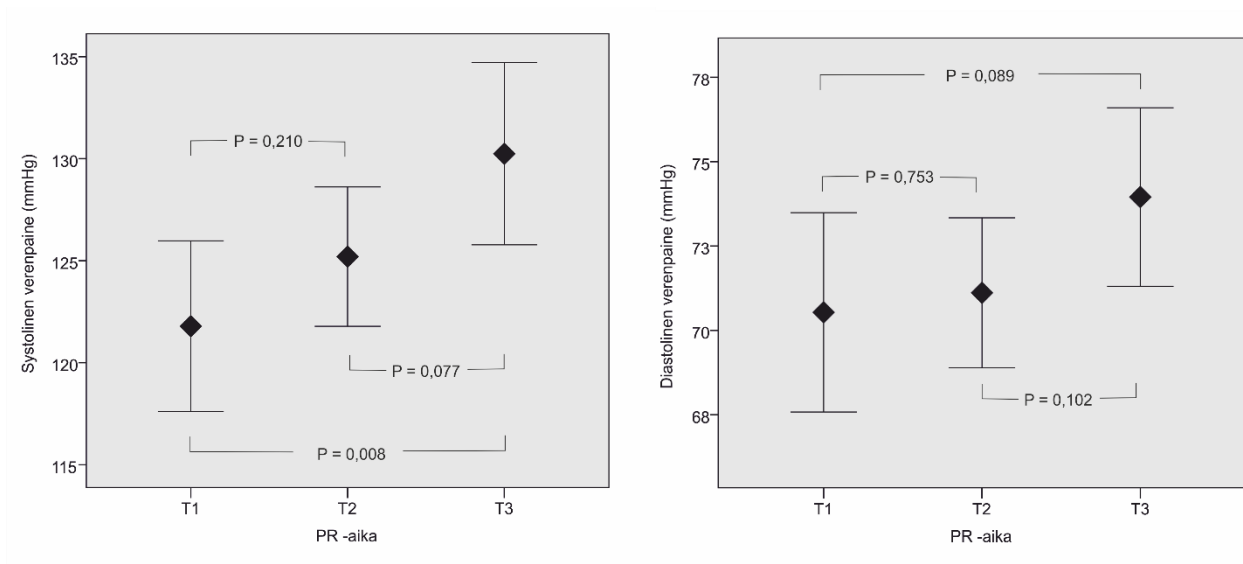
Kuva 7. Naisten systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvo ja sen 95% luottamusväli I-kytkennän R-amplitudin mukaan jaetuissa terciileissä. Tertiilien rajat asettuivat seuraavasti: T1: 0,1 – 0,5 mV, T2: 0,55 – 0,75 mV, T3: 0,8 – 1,6 mV.



Kuva 8. Naisten systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvo ja sen 95% luottamusväli V5-kytkennän R-amplitudin mukaan jaetuissa tertiileissä. Tertiilien rajat asettuivat seuraavasti: T1: 0,55 – 1,05 mV, T2: 1,1 – 1,4 mV, T3: 1,45 – 2,7 mV.



Kuva 9. Naisten systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvo ja sen 95% luottamusväli V6-kytkennän T-amplitudin mukaan jaetuissa tertiileissä. Tertiilien rajat asettuivat seuraavasti: T1: 0,025 – 0,15 mV, T2: 0,2 mV, T3: 0,25 – 0,6 mV.



Kuva 10. Naisten systolisen ja diastolisen verenpaineen keskiarvo ja sen 95% luottamusväli PR-ajan mukaan ja etuisissa tertiileissä. Tertiilien rajat asettuivat seuraavasti: T1: 104 – 142 ms, T2: 144 – 158 ms, T3: 160 – 222 ms.

4. POHDINTA

Yleensä EKG-muuttujia käytetään lähinnä hypertensiopotilaiden LVH:n diagnostiikassa. Vaikka useilla nyt tutkituilla muuttujilla ei havaittu merkittäviä yhteyksiä verenpaineeseen, tulosten perusteella on selvää, että joillakin EKG-muuttujilla on itsenäinen yhteys verenpaineeseen. EKG-muuttujien yhteydet olivat vahvemmat systoliseen kuin diastoliseen verenpaineeseen. Sen lisäksi naisilla yhteydet verenpaineen ja EKG-muuttujien välillä olivat selkeämpiä kuin miehillä. Tutkimuksemme vahvistaa aiemmin havaittuja eroja hemodynamiikassa sukupuolten välillä [53, 54], esim. miehillä havaittiin keskimäärin matalampi leposyke verrattuna naisiin.

Samaan aiheeseen liittyvään aiempaan tutkimukseen verrattuna tulokset olivat osittain yhteneväisiä. Kyseinen tutkimus havaitsi verenpaineen korreloivan I-kytkennän R-aallon amplitudin kanssa, ja käänteisesti lateraalisten T-aaltojen amplitudien kanssa. [82] V5-kytkennän T-amplitudilla on myös aiemmin havaittu käänteinen yhteys myöhemmin ilmaantuvaan hypertensioon [83]. Toisaalta on mielenkiintoista, että aiemmat tutkimukset eivät havainneet T-aallon amplitudilla V6-kytkennässä yhteyttä hypertension ilmaantuvuuteen tai verenpaineeseen. Tässä tutkimuksessa V6-kytkennän T-amplitudi osoittautui muuttujavalinnan

monimuuttuja-analyysissä V5-kytkennän T-amplitudia merkitsevämmäksi muuttujaksi selitettäessä verenpainetta.

On tärkeää huomata erot aiemman aihetta käsittelevän tutkimuksen ja tämän tutkimuksen välillä [82]. Ensiksi, aiempi tutkimus tutki ambulatorista päiväverenpainetta, ja tässä tutkimuksessa käytettiin makuuasennossa tonometrin avulla mitattuja viimeisen 3 minuutin keskiarvoja. Tämä on tutkimuksemme yksi heikkous, koska ambulatorinen päiväverenpaine on ns. ”gold standard”. Toisaalta tonometrin avulla suoritettuun mittaukseen kontrolloiduissa olosuhteissa kohdistuu mahdollisesti vähemmän mittausta sekoittavia tekijöitä. Toiseksi, aiemmassa tutkimuksessa oli mukana myös verenpainelääkkeillä hoidettuja henkilöitä toisin kuin tässä tutkimuksessa. Verenpainelääkitys voi sekoittaa tutkimustuloksia, ja tämä on selkeästi tämän tutkimuksen vahvuus. Kolmanneksi, aiemmassa tutkimuksessa käytettiin EKG-laitteiston automaattisesti mitattuja arvoja. Sen sijaan tässä tutkimuksessa vain leposyke, QRS-aika sekä R- ja T- akselit poimittiin EKG-laitteiston tulostamista arvoista. EKG-laitteistojen automaattisen analyysin on todettu antavan systemaattisesti liian suuria arvoja QT-ajalle [68–70], mutta toisaalta QT-ajan ja verenpaineen välillä ei havaittu merkitsevää yhteyttä. Muiden EKG-muuttujien osalta EKG-laitteistojen antamien arvojen tarkkuudesta ei ole tietoa. Neljänneksi, tässä tutkimuksessa tutkittiin vain lateraalisia raaja- ja rintakytkentöjä. Aiemmassa tutkimuksessa myös muut kytkennät olivat mukana tarkastelussa, ja tämän lisäksi selvityksessä olivat mukana S-aallot. Toisaalta aiempi tutkimus havaitsi yhteyksiä verenpaineeseen lähinnä lateraalisissa raaja- ja rintakytkennöissä. Viidenneksi, aiemman tutkimuksen kohortti oli n. 10 vuotta nuorempi tämän tutkimuksen kohorttiin verrattuna, keskimäärin iältään 36 vuotiaita. Ikä voi aiheuttaa enemmän sekoittavia tekijöitä. Kuudenneksi, aiempi tutkimus ei suorittanut analyysijaan molemmille sukupuolille erikseen kuten tämä tutkimus, vaikka sukupuolten välillä on havaittu useita systemaattisia eroja hemodynamiikassa [18, 51, 53, 54, 87]. Toisaalta aiemmassa tutkimuksessa tulokset oli vakioitu sukupuolen suhteen.

Tämä tutkimus vahvisti aiemmissä tutkimuksissa havaittua yhteyttä leposykkeen ja verenpaineen välillä [47, 82]. Tutkimuksessamme havaittiin, että yhteys on voimakkaampi naisilla, sen sijaan miehillä yhteys ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Toisaalta on huomioitava, että normotensiivisillä naisilla on havaittu korkeampi leposyke miehiin verrattuna [54].

I-kytkennän R-amplitudi oli suhteellisesti vahvimmin yhteydessä (Beta-arvon avulla arvioituna) systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen vakioimattomassa mallissa (malli 1) sekä miehillä että naisilla. Tämä ei ole yllättävää, koska raajakytkennoissä kehon rasvakoostumuksen vaihtelu ei sekoita mittaustuloksia yhtä merkittävästi verrattuna rintakytkenntöihin. Toisaalta vakioinnin jälkeen I-kytkennän R-amplitudi ei ollut enää merkitsevästi yhteydessä verenpaineeseen. Mielenkiintoinen havainto on, että aVL-kytkennän R-amplitudilla ei havaittu merkitsevää yhteyttä verenpaineeseen tutkimuksessamme, vaikka sillä on aiemmin havaittu yhteys vasemman kammion massa- ja hypertensiopotilaiden kuolleisuuteen ja verenpaineen muutokseen seurannan aikana [77–79, 83].

Vakioidussa monimuuttujamallissa (taulukko 4, malli 2) V5-kytkennän R-amplitudi nousi suhteellisesti vahvemaksi miesten systolisen verenpaineen selittäjäksi Beta-arvon avulla arvioituna verrattuna vakioimattomaan malliin. Koska mallissa 2 vakioitiin tulokset mm. BMI:n suhteen, ylipainon ja kehon rasvakoostumuksen muutoksen myötä vaimentuva V5 R-amplitudi on kasvaessaan ilmeisesti selkeä merkki hypertensiosta. On myös tärkeää pitää mielessä V5 R-amplitudin aiemmin havaittu yhteys vasemman kammion massa- ja myöhemmin ilmaantuvaan hypertensioon [80, 83]. Miesten diastolisen verenpaineen muuttujavalinnan monimuuttuja-analyysissä V6-kytkennän R-amplitudi oli vain hieman V5-kytkennän vastaavaa parempi; F-testin P-arvo oli vain 0,001 pienempi, jonka perusteella se valittiin forward -menetelmässä. Tulosten perusteella V6-kytkennän R-amplitudi ei kuitenkaan ole yhtä merkittävä verenpaineeseen assosioituva muuttuja kuin V5-kytkennän R-amplitudi.

Diastolisen verenpaineen yhteydet EKG-muuttujiin eivät olleet yhtä vahvoja kuin systolisen verenpaineen. Miehillä ainoa merkitsevä yhteys havaittiin diastolisen verenpaineen ja V6-kytkennän T-amplitudin välillä. Naisilla vastaavaa V6 T-amplitudin merkitsevää yhteyttä diastoliseen verenpaineeseen ei havaittu; syynä oli mahdollisesti rintarauhaskudoksen määrän vaihtelun aiheuttama sekoittuneisuus tuloksissa. Miehillä havaittiin V6-kytkennän T-amplitudilla myös suhteellisesti toiseksi vahvin yhteys systoliseen verenpaineeseen Beta-arvon avulla arvioituna. Voidaan päätellä, että kun verenpaine kasvaessa T-aalto madaltuu, johtuu se joko rasvakudoksen määrästä mittauskohdasta tai sydämen rakenteen ja repolarisaatioon muutoksista.

Koska verenpaineen noustessa rintakytkennöissä R-amplitudi kasvaa ja T-amplitudi pienenee, vaikuttaisi loogiselta tarkastella em. muuttujien suhdeluvun yhteyttä verenpaineeseen. Tällöin kehon rasvakoostumuksen vaihtelu ei sekoittaisi tuloksia yhtä merkittävästi. Toisaalta T-aallon kääntyessä negatiiviseksi muodostuu статистиikan kannalta ongelmaksi R ja T -amplitudien suhdeluvun epäjatkuvuus.

Koska T-amplitudeilla lateraalisissa rintakytkennöissä on havaittu käänteinen ja etuseinämän kytkennöissä positiivinen korrelaatio verenpaineeseen, voidaan korkean verenpaineen päätellä LVH:n lisäksi aiheuttavan muutoksia sydämen rakenteeseen ja repolarisaatioon. Nämä muutokset näkyvät siten, että T-akseli kääntyy horisontaalitasossa oikealle. [82] Toisaalta tämä ei kuulu rutiinianalyysiin, koska EKG-laitteet mittaavat T-akselin suuntaa vain frontaalitasossa.

Naisilla havaittu PR-ajan yhteys verenpaineeseen on mielenkiintoinen. PR-aika oli vakioidussa mallissa (taulukko 6, malli 2) EKG-muuttujista suhteellisesti kolmanneksi merkittävin systolisen verenpaineen selittäjä Beta-arvon avulla arvioituna. Ensinnäkin, miksi vain naisilla, kun miehillä ei minkäänlaista yhteyttä havaittu? Toiseksi, sykkeen ja sympaattisen tonuksen kasvaessa PR-aika lyhenee, mutta sykkeellä on havaittu positiivinen korrelaatio verenpaineeseen [47, 56, 82]. Tästä johtuen verenpaineen noustessa olettaisi PR-ajan lyhenevän, mutta havainnot olivat päinvastaisia. Syynä voi olla naisten erilainen fysiologia, tai erilainen reagointi sympaattiseen tai parasympaattiseen tonukseen sydämessä verrattuna miehiin. Syynä voisi teoreettisesti olla myös kalsiumkanavien muutokset, mutta plasman kalsiumpitoisuus tuskin on taustalla, koska PR-ajalla oli tilastollisesti merkitsevä yhteys systoliseen verenpaineeseen myös plasman kalsiumpitoisuuteen vakioinnin jälkeen (taulukko 6, malli 2). Näistä syistä johtuen jatkotutkimuksia tarvitaan selvittämään eteis-kammiojohtumisen muuttumisen taustalla olevia mekanismeja, ja niiden yhteyksiä hemodynamiikkaan.

Valkotakki-ilmiötä ja siitä johtuvaa valkotakkihypertensiota voidaan mahdollisesti arvioida EKG:n antaman informaation avulla aiempaa paremmin tilanteessa, jossa EKG ja RR-verenpainemittaus vastaanotolla antavat ristiriitaisen kuvan potilaan verenpaineesta [46, 88]. Vaikka hypertensio olisi vain valkotakki-ilmiöstä johtuvaa, tulisi siihen silti puuttua, koska valkotakkihypertensiolla on myös havaittu yhteys SV-sairauksien riskiin. Toisaalta yhteys ei ole kovin vahva. [44–46] Tästä johtuen

valkotakkihypertension todentaminen EKG:n avulla ei välttämättä anna potilaan hoidon kannalta lisäarvoa. Potilaan verenpaineeseen kannattaa mahdollisesti puuttua joka tapauksessa riippumatta siitä onko hypertension taustalla valkotakki-ilmiö. Toisaalta pitkittyneen hypertension olettaisi aiheuttavan muutoksia sydämessä ja verenkiertoelimistössä, joten muutos oletettavasti näkyisi selkeämmin myös EKG:ssa. Hypertensiopotilaan riskiarviointiin EKG:n tarkastelu tuo lisäarvoa; varsinkin yksittäisen potilaan EKG-muutokset tässäkin tutkimuksessa tärkeäksi havaituissa muuttujissa voi auttaa kliinisessä päätöksenteossa. Etenkin piilevä hypertensio, jossa lääkärin vastaanotolla mitattu verenpaine on todellista päiväverenpainetta matalampi, voitaisiin mahdollisesti havaita EKG:n avulla herkemmin.

On myös tärkeää huomata, että tämän tutkimuksen aineisto ei välttämättä vastaa koko väestöä. Karsintakriteerien ja mittaustuloksien puuttumisen perusteella karsiutuneet, ja tutkimushankkeeseen hakeutujien valikoituminen voivat aiheuttaa tutkimukseen valikoitumisharhaa. On kuitenkin muistettava, että verenpainelääkittyjen karsiminen todennäköisesti parantaa tutkimuksen laatua enemmän kuin heikentää sitä, joten sekoittuneisuus vähenee sen johdosta.

Johtopäätöksenä voidaan sanoa, että usealla EKG-muuttujalla on yhteys verenpaineeseen. Niiden avulla voidaan havaita mahdollisesti kehittyvä hypertensio ajoissa yksittäisen potilaan kohdalla, mutta verenpainearvojen ennustaminen EKG-muuttujien avulla ei ole tarkkaa. Tärkeiksi havaittuja muuttujia olivat leposyke, R-amplitudi I ja V5 -kytkennöissä, T-amplitudi V6-kytkennässä, ja naisilla PR-aika. Ennen EKG-muuttujien käytön laajempaa soveltamista kliiniseen päätöksentekoon vaaditaan kuitenkin jatkotutkimuksia niiden yhteyksistä myös muihin SV-sairauksien diagnostiikan kannalta merkittäviin hemodynamiikan muuttujiin.

5. LÄHTEET

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012; 380: 2095–2128.
- [2] WHO | Global Health Estimates.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/ (viitattu 23. helmikuuta 2017).
- [3] Blacher J, Levy BI, Mourad J-J, et al. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *The Lancet* 2016; 388: 530–532.
- [4] Laslett LJ, Alagona Jr P, Clark III BA, et al. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues: A Report From the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: S1–S49.
- [5] Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis*; 6. Epub ahead of print January 2017. DOI: 10.1177/2048004016687211.
- [6] Silva DR, Werneck AO, Collings PJ, et al. Family history of cardiovascular disease and parental lifestyle behaviors are associated with offspring cardiovascular disease risk markers in childhood. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc*. Epub ahead of print 11 March 2017. DOI: 10.1002/ajhb.22995.
- [7] Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis—The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58: 537–547.
- [8] Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1976; 38: 786–800.
- [9] Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res* 2015; 116: 925–936.
- [10] Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
- [11] Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet* 2007; 370: 1829–1839.
- [12] Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 634–647.
- [13] Freidberg C. *Diseases of the heart*. Philadelphia: Saunders Company, 1966.
- [14] Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 2nd ed. Yhdysvallat: Saunders Elsevier, 2012.
- [15] Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Review: Blood pressure and dementia -- a comprehensive review. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2: 241–260.
- [16] Rim TH, Lee SY, Kim SH, et al. Increased incidence of open-angle glaucoma among hypertensive patients: an 11-year nationwide retrospective cohort study. *J Hypertens* 2017; 35: 729–736.

- [17] Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16: 949–961.
- [18] Oyama N, Gona P, Salton CJ, et al. Differential impact of age, sex, and hypertension on aortic atherosclerosis: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 155–159.
- [19] O’Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med* 2010; 15: 461–468.
- [20] Fava C, Minuz P, Patrignani P, et al. Renal artery stenosis and accelerated atherosclerosis: which comes first?: *J Hypertens* 2006; 24: 1687–1696.
- [21] Danielson M, Dammström B. The prevalence of secondary and curable hypertension. *Acta Med Scand* 1981; 209: 451–455.
- [22] Leskinen MH, Hautaniemi EJ, Tahvanainen AM, et al. Daily Liquorice Consumption for Two Weeks Increases Augmentation Index and Central Systolic and Diastolic Blood Pressure. *PLoS ONE* 2014; 9: e105607.
- [23] Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, et al. Differences in Kidney Function and Incident Hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 501–508.
- [24] Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens JASH* 2011; 5: 378–384.
- [25] Otsuka T, Kato K, Kachi Y, et al. Serum Cystatin C, Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate, and the Risk of Incident Hypertension in Middle-Aged Men. *Am J Hypertens* 2014; 27: 596–602.
- [26] Vääräniemi K, Koskela J, Tahvanainen A, et al. Lower Glomerular Filtration Rate Is Associated With Higher Systemic Vascular Resistance in Patients Without Prevalent Kidney Disease. *J Clin Hypertens* 2014; 16: 722–728.
- [27] Kheder-Elfekih R, Yannoutsos A, Blacher J, et al. Hypertension and chronic kidney disease: respective contribution of mean and pulse pressure and arterial stiffness. *J Hypertens* 2015; 33: 2010–2015.
- [28] Kintis K, Tsioufis C, Kasiakogias A, et al. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index. *J Hypertens* 2017; 35: 578–584.
- [29] Tawakol A, Ishai A, Takx RA, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *The Lancet* 2017; 389: 834–845.
- [30] Esler M. Mental stress and human cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 74: 269–276.
- [31] Kööbi T, Kähönen M, Iivainen T, et al. Simultaneous non-invasive assessment of arterial stiffness and haemodynamics - a validation study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23: 31–36.
- [32] Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–670.
- [33] Kangas P, Tikkakoski AJ, Tahvanainen AM, et al. Metabolic syndrome may be associated with increased arterial stiffness even in the absence of hypertension: A study in 84 cases and 82 controls. *Metabolism* 2013; 62: 1114–1122.

- [34] Al-Daydamony MM, El-Tahlawi M. What Is the Effect of Metabolic Syndrome without Hypertension on Left Ventricular Hypertrophy? *Echocardiogr Mt Kisco N*. Epub ahead of print 24 April 2016. DOI: 10.1111/echo.13247.
- [35] Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 143–155.
- [36] Choi S, Shin J, Choi SY, et al. Impact of Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes in Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort. *Am J Hypertens*. Epub ahead of print 3 January 2017. DOI: 10.1093/ajh/hpw157.
- [37] Parati G, Liu X, Ochoa JE. Clinical relevance of visit-to-visit blood pressure variability: impact on renal outcomes. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 403–409.
- [38] Chia YC, Lim HM, Ching SM. Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Renal Function Decline in Patients With Hypertension Over 15 Years. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003825.
- [39] Jeffers B, Zho D. Relationship between visit-to-visit blood pressure variability (BPV) and kidney function in patients with hypertension. *J Hypertens* 2016; 34 Suppl 1-ISH 2016 Abstract Book: e228.
- [40] Holzmänn MJ, Carlsson AC, Hammar N, et al. Chronic kidney disease and 10-year risk of cardiovascular death. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1187–1194.
- [41] Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al. The Relationship Between Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure and All-Cause Mortality in the General Population: Findings From NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011; 57: 160–166.
- [42] Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-Term Prognostic Value of Blood Pressure Variability in the General Population: Results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–1270.
- [43] Hsieh Y-T, Tu S-T, Cho T-J, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure strongly predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a 5.5-year prospective analysis. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 245–253.
- [44] Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, et al. White-Coat Hypertension: New Insights From Recent Studies. *Hypertension* 2013; 62: 982–987.
- [45] Huang Y, Huang W, Mai W, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017; 35: 677–688.
- [46] Celis H, Fagard RH. White-coat hypertension: a clinical review. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 348–357.
- [47] Koskela JK, Tahvanainen A, Haring A, et al. Association of resting heart rate with cardiovascular function: a cross-sectional study in 522 Finnish subjects. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13: 102.
- [48] Lund-Johansen P. Central haemodynamics in essential hypertension at rest and during exercise: a 20-year follow-up study. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 1989; 7: S52–55.
- [49] Tahvanainen A, Leskinen M, Koskela J, et al. Ageing and cardiovascular responses to head-up tilt in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2009; 207: 445–451.
- [50] Tikkakoski AJ, Tahvanainen AM, Leskinen MH, et al. Hemodynamic alterations in hypertensive patients at rest and during passive head-up tilt. *J Hypertens* 2013; 31: 906–915.
- [51] Dubey R. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 688–708.
- [52] Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 427–433.

- [53] Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1987; 107: 158–161.
- [54] Kangas P, Tahvanainen A, Tikkakoski A, et al. Increased Cardiac Workload in the Upright Posture in Men: Noninvasive Hemodynamics in Men Versus Women. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002883.
- [55] Malik M, Bigger JT, Camm AJ, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354–381.
- [56] Heikkilä J, Mäkijärvi M. *EKG*. 1st ed. Hämeenlinna: Orion Pharma Oyj, 2003.
- [57] Ashida T, Tani S, Nagao K, et al. Usefulness of synthesized 18-lead electrocardiography in the diagnosis of STEMITOC and title pages. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 448–457.
- [58] Tikkanen JT, Huikuri HV. Characteristics of ‘malignant’ vs. ‘benign’ electrocardiographic patterns of early repolarization. *J Electrocardiol* 2015; 48: 390–394.
- [59] Patton KK, Ellinor PT, Ezekowitz M, et al. Electrocardiographic Early Repolarization: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 1520–1529.
- [60] Nikus K, Birnbaum Y, Eskola M, et al. Updated electrocardiographic classification of acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10: 229–236.
- [61] Sundström, Lind, Andrén, et al. Left ventricular geometry and function are related to electrocardiographic characteristics and diagnoses. *Clin Physiol* 1998; 18: 463–470.
- [62] Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc Interval and Risk of Sudden Cardiac Death in a Population of Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 362–367.
- [63] Uvelin A, Pejaković J, Mijatović V. Acquired prolongation of QT interval as a risk factor for torsade de pointes ventricular tachycardia: a narrative review for the anesthesiologist and intensivist. *J Anesth* 2017; 1–11.
- [64] Johnson R, Kwofie J, Brown CK. 98 Assessing QT Prolongation as an Early Electrocardiographic Marker in Acute Myocardial Infarction. *Ann Emerg Med* 2012; 60: S36.
- [65] Shah AJ, Vaccarino V, Janssens ACJW, et al. An Electrocardiogram-Based Risk Equation for Incident Cardiovascular Disease From the National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 779.
- [66] Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, et al. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90: 779–785.
- [67] Okin PM, Devereux RB, Howard BV, et al. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101: 61–66.
- [68] Garg A, Lehmann MH. Prolonged QT Interval Diagnosis Suppression by a Widely Used Computerized ECG Analysis System. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 76–83.
- [69] Hnatkova K, Gang Y, Batchvarov VN, et al. Precision of QT interval measurement by advanced electrocardiographic equipment. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 2006; 29: 1277–1284.
- [70] Barbey JT, Connolly M, Beaty B, et al. Man versus Machine: Comparison of Automated and Manual Methodologies for Measuring the QTc Interval: A Prospective Study: Man vs. Machine. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016; 21: 82–90.
- [71] Eranti A, Aro AL, Kenttä T, et al. 12-Lead electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death: from epidemiology to clinical practice. *Scand Cardiovasc J* 2016; 50: 253–259.

- [72] Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early Repolarization: Electrocardiographic Phenotypes Associated With Favorable Long-Term Outcome. *Circulation* 2011; 123: 2666–2673.
- [73] Porthan K, Niiranen TJ, Varis J, et al. ECG left ventricular hypertrophy is a stronger risk factor for incident cardiovascular events in women than in men in the general population. *J Hypertens* 2015; 33: 1284–1290.
- [74] Park JK, Shin JH, Kim SH, et al. A comparison of cornell and sokolow-lyon electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in korean patients. *Korean Circ J* 2012; 42: 606–613.
- [75] Rodrigues SL, D’Angelo L, Pereira AC, et al. Revision of the Sokolow-Lyon-Rappaport and cornell voltage criteria for left ventricular hypertrophy. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90: 46–53.
- [76] Shirai T, Kasao M, Nozaki M, et al. Evaluation of hypertensive cardiac abnormalities using the Cornell product. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2007; 71: 731–735.
- [77] Courand P-Y, Jenck S, Bricca G, et al. R wave in aVL lead: an outstanding ECG index in hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 1317–1325.
- [78] Courand P-Y, Grandjean A, Charles P, et al. R Wave in aVL Lead is a Robust Index of Left Ventricular Hypertrophy: A Cardiac MRI Study. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1038–1048.
- [79] Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009; 27: 1697–1704.
- [80] Feola M, Boffano GM, Procopio M, et al. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring: correlation between blood pressure variability and left ventricular hypertrophy in untreated hypertensive patients. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 38–44.
- [81] Ohlmeier H, Mannebach H, Gleichmann U. Correlation between R-wave amplitude and left ventricular volume at rest and with exercise. *Clin Cardiol* 1983; 6: 29–36.
- [82] Aeschbacher S, Metin F, Bossard M, et al. Relationships of electrocardiographic parameters with ambulatory hypertension in young and healthy adults. *Int J Cardiol* 2016; 202: 300–304.
- [83] Sparrow D, Thomas HE, Rosner B, et al. The relationship of the baseline ECG to blood pressure change. *JAMA* 1983; 250: 1285–1288.
- [84] Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C Identifies Chronic Kidney Disease Patients at Higher Risk for Complications. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 147–155.
- [85] Kööbi T, Kaukinen S, Ahola T, et al. Non-invasive measurement of cardiac output: whole-body impedance cardiography in simultaneous comparison with thermodilution and direct oxygen Fick methods. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1132–1137.
- [86] Chen CH, Nevo E, Fetis B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827–1836.
- [87] London GM, Guerin AP, Pannier B, et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995; 26: 514–519.
- [88] Stevo J. ‘White Coat’ Versus ‘Sustained’ Borderline Hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension*; 1990: 617–623.